

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

内痔核硬化療法剤

劇薬
処方箋医薬品ジオン[®]注 無痛化剤付
ZIONE[®] INJECTION/LIDOCAINE劇薬
処方箋医薬品ジオン[®]注 生食液付
ZIONE[®] INJECTION

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量		ジオン注無痛化剤付 (1バイアル10mL中)	ジオン注生食液付 (1バイアル10mL中)
	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物 タンニン酸	400mg(4w/v%) 14mg(0.14w/v%)	400mg(4w/v%) 14mg(0.14w/v%)
	希釈液（添付）	1バイアル10mL中 無痛化剤として日局 リドカイン43.27mg	1アンプル中 日局生理食塩液10mL
一般名	和名：硫酸アルミニウムカリウム水和物，タンニン酸 洋名：Aluminum Potassium Sulfate Hydrate, Tannic Acid		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2004年7月9日 薬価基準収載年月日：2005年3月18日 発売年月日：2005年3月23日		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ジェイドルフ製薬株式会社 提携先：レキオファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	ジェイドルフ製薬株式会社 学術部 くすり相談窓口 TEL：06-7507-2532 FAX：06-7507-2528 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、その他の当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.j-dolph.co.jp/		

本IFは2025年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにてご確認ください
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。ジオン注無痛化剤付
(01)14987328145916ジオン注生食液付
(01)14987328145923

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3.IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、

IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4.利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I.概要に関する項目	2.効能又は効果に関連する注意	13
1.開発の経緯	3.用法及び用量	13
2.製品の治療学的特性	4.用法及び用量に関連する注意	13
3.製品の製剤学的特性	5.臨床成績	16
4.適正使用に関して周知すべき特性	VI.薬効薬理に関する項目	
5.承認条件及び流通・使用上の制限事項	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
6.RMPの概要	2.薬理作用	24
II.名称に関する項目	VII.薬物動態に関する項目	
1.販売名	1.血中濃度の推移	27
2.一般名	2.薬物速度論的パラメータ	28
3.構造式又は示性式	3.母集団（ポピュレーション）解析	29
4.分子式及び分子量	4.吸収	29
5.化学名(命名法)	5.分布	30
6.慣用名、別名、略号、記号番号	6.代謝	32
III.有効成分に関する項目	7.排泄	32
1.物理化学的性質	8.トランスポーターに関する情報	33
2.有効成分の各種条件下における安定性	9.透析等による除去率	33
3.有効成分の確認試験法、定量法	10.特定の背景を有する患者	33
IV.製剤に関する項目	11.その他	33
1.剤形	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	
2.製剤の組成	1.警告内容とその理由	34
3.添付溶解液の組成及び容量	2.禁忌内容とその理由	34
4.力価	3.効能又は効果に関連する注意とその理由	34
5.混入する可能性のある夾雑物	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	35
6.製剤の各種条件下における安定性	5.重要な基本的注意とその理由	35
7.調製法及び溶解後の安定性	6.特定の背景を有する患者に関する注意	38
8.他剤との配合変化（物理化学的変化）	7.相互作用	40
9.溶出性	8.副作用	40
10.容器・包装	9.臨床検査結果に及ぼす影響	50
11.別途提供される資材類	10.過量投与	50
12.その他	11.適用上の注意	51
V.治療に関する項目	12.その他の注意	52
1.効能又は効果		

IX.非臨床試験に関する項目

- 1.薬理試験 53
- 2.毒性試験 55

X.管理的事項に関する項目

- 1.規制区分 58
- 2.有効期間 58
- 3.包装状態での貯法 58
- 4.取扱い上の注意 58
- 5.患者向け資材 58
- 6.同一成分・同効薬 58
- 7.国際誕生年月日 58
- 8.製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 58
- 9.効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容 59
- 10.再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 59
- 11.再審査期間 59
- 12.投与期間制限に関する情報 59
- 13.各種コード 59
- 14.保険給付上の注意 59

XI.文献

- 1.引用文献 60
- 2.その他の参考文献 60

XII.参考資料

- 1.主な外国での発売状況 61
- 2.海外における臨床支援情報 61

XIII.備考

- 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 62
- 2.その他の関連資料 62

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジオン注は、硫酸アルミニウムカリウム水和物及びタンニン酸を有効成分とする局所注射用配合剤である。本剤は中国において内痔核の硬化療法剤として承認されている「消痔靈®」の添加剤の一部を変更した製剤であり、本邦において内痔核硬化療法剤としてレキオファーマ株式会社と三菱ウェルファーマ株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）が共同開発した製剤である。

内痔核の治療は、従来、薬物治療や肛門部の衛生、その他の生活指導によって症状を改善していく保存療法が基本となり、保存療法を行っても症状が進行した場合には手術療法が行われてきたが、近年、保存療法に抵抗性を示す内痔核患者に対して、保存療法と手術療法の間に位置する硬化療法などの処置法が行われるようになってきている。

ジオン注は脱出を伴う内痔核治療における新たな硬化療法剤として開発され、Goligherの内痔核分類第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度内痔核患者を対象とした前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、高齢者薬物動態試験において有効性と安全性が確認された。この結果をふまえ、「脱出を伴う内痔核」を効能・効果として2004年7月に承認を取得した。その後、3,556例の使用成績調査並びに2,202例の特定使用成績調査（再発に関する追跡調査）、70例の特定使用成績調査（「血圧低下」・「徐脈」非発現症例に対する調査）を実施し、2010年10月に再審査申請を行った結果、2011年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないと再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

ジェイドルフ製薬株式会社へ2017年9月に販売移管後、2020年4月に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 内痔核患者の主訴である「脱出」及び「排便時出血」を早期に消失させる。
- (2) 手術に比し、「治療後疼痛・出血」などの発現頻度及び程度は低く、短期入院、治療後早期の社会復帰が可能である。
- (3) 投与後1年間の良好な効果の持続を認める。
- (4) 1つの主痔核について、上極部粘膜下層、中央部粘膜下層・粘膜固有層、下極部粘膜下層に分割して投与する。
- (5) 重大な副作用として、血圧低下、徐脈、アナフィラキシー、直腸潰瘍、直腸狭窄、直腸腔瘻があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

国内の臨床試験（前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相検証試験、高齢者薬物動態試験）において、安全性評価対象例126例中21例（17%）39件に副作用が認められた。

主な副作用は発熱9件（7%）、血圧低下4件（3%）、頭痛3件（2%）、嘔気3件（2%）、食欲不振3件（2%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動としては、CRP上昇12%（15/126例）、尿中β2ミクログロブリン上昇8%（10/122例）、リンパ球減少6%（8/125例）、好中球増加5%（6/120例）、白血球数上昇5%（6/125例）等であった。

使用成績調査（再審査終了時）において、安全性評価対象例3,519例中364例（10%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱104件（3%）、血圧低下74件（2%）、及び肛門周囲痛48件（1%）であった。

3. 製品の製剤学的特性

<ジオン注2製剤の形態について>

ジオン注は、添付液（希釈用）の異なる下記の2種の製剤規格を有している。

この規格は、前処置の異なる2種の用法に対応したものである。

1) ジオン注無痛化剤付

添付液：希釈液（無痛化剤としてリドカインを含む）

この規格は、痔核を十分に観察するための前処置として、肛門周囲への局所麻酔を施行した場合に用いる。

2) ジオン注生食液付

添付液：生理食塩液

この規格は、痔核を十分に観察するための前処置として、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を施行した場合に用いる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

本剤の有効性及び安全性は投与時の手技によるところが大きいことから、医療現場での使用に際しては、講習会を通じて手技を習得した医師にのみ使用が限定されている。（「8. 重要な基本的注意 8.1」の項を参照すること）

そのため、本剤を使用する医師は、内痔核治療法研究会、ジェイドルフ製薬(株)共催の「四段階注射法講習会」を受講し、「受講修了医師」として登録する必要がある。その後、施設登録を行い、変更時は変更手続きを行う。上記のことから本剤は「流通管理品目」に指定されており、新規購入や帳合変更の際には、納品前に特約店より使用される医師名が確認される。

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジオン注無痛化剤付

ジオン注生食液付

(2) 洋名

ジオン注無痛化剤付：ZIONE INJECTION/LIDOCAINE

ジオン注生食液付：ZIONE INJECTION

(3) 名称の由来

痔 (Zi) 核を 1 回 (One) の治療で治すに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

和名	洋名
硫酸アルミニウムカリウム水和物	Aluminum Potassium Sulfate Hydrate (JAN)
タンニン酸	Tannic Acid (JAN)

(2) 洋名(命名法)

上記 (1) 項参照

(3) ステム(stem)

不明

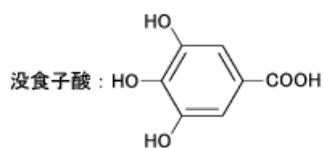
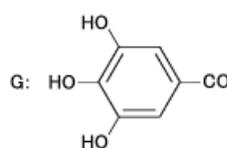
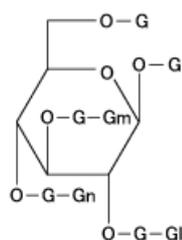
3. 構造式又は示性式

硫酸アルミニウムカリウム水和物： $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

タンニン酸：五倍子から得たタンニンである。現在、明確な構造は定められていない^{a)}。

<参考>

一般にタンニン酸は D-グルコースに没食子酸が複数個結合したものの混合物であるとされており^{b)}，グルコースに結合している没食子酸の個数をガロイル度という。



ペンタガロイルグルコース： $l+m+n=0$

ヘキサガロイルグルコース： $l+m+n=1$

ヘプタガロイルグルコース： $l+m+n=2$

オクタガロイルグルコース： $l+m+n=3$

...

五倍子タンニン酸の構造^{b)}

4. 分子式及び分子量

硫酸アルミニウムカリウム水和物：分子式 $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

分子量 474.39

タンニン酸：該当しない

5. 化学名(命名法)

硫酸アルミニウムカリウム水和物：Aluminum Potassium Sulfate Hydrate (JAN)

タンニン酸：Tannic Acid (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号：OC-108

日局別名：ミョウバン, 硫酸アルミニウムカリウム

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状:

<硫酸アルミニウムカリウム水和物>

無色～白色の結晶又は粉末で、においはなく、味はやや甘く、強い収れん性がある。

水溶液（1→20）は酸性である。

<タンニン酸>

黄白色～淡褐色の無晶形の粉末、光沢のある小葉片又は海綿状の塊で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味は極めて渋い。

(2) 溶解性:

<硫酸アルミニウムカリウム水和物>

水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

<タンニン酸>

水又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性:

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点:

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数:

該当資料なし

(6) 分配係数:

該当資料なし

(7) その他の主な示性値:

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<硫酸アルミニウムカリウム水和物>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ペール缶	3年	変化なし

試験項目：性状，確認試験，純度試験，粒度，エンドトキシシン試験，含量

<タンニン酸>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	約6℃	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	5年1ヵ月	継続的に乾燥減量が増加し没食子酸がやや増加し、強熱残分が低下したが、他の試験項目は変化なし。

試験項目：性状，確認試験，乾燥減量，強熱残分，没食子酸，含量

<参考>

硫酸アルミニウムカリウム水和物

大気中では表面が風化し白色となる。これを 61°C に熱するか、長く硫酸デシケータに保存すると、9H₂O を失い、これを空气中に放置すると徐々に水を吸収してもとに戻る。加熱すると、92°C で結晶水中に溶け、100°C 以上に加熱すると全く結晶水を失い著しく膨起し、ついに白色粉末となる。更に強熱すると O₂、SO₂、SO₃ を放って Al₂O₃ と K₂SO₄ に分解する。水溶液は加水分解して酸性を呈する^o。

タンニン酸

空気及び光により、徐々に黄色～褐色に変わる。210～215°C に加熱すると分解してピロガロールを生じる。水溶液にアルカリを加えると赤～赤褐色に変わり、また希硫酸を加えると分解してブドウ糖を生じる。その他、塩素又は過マンガン酸カリウムなどの酸化剤を加えても分解する。水溶液を放置すると徐々に没食子酸に変わる^{a, b)}。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

硫酸アルミニウムカリウム水和物

日局「硫酸アルミニウムカリウム水和物」の確認試験による。

アルミニウム塩の定性反応、カリウム塩の定性反応の (1) , (3) 及び (4) 並びに硫酸塩の定性反応の (1) 及び (3)

タンニン酸

日局「タンニン酸」の確認試験による。

(1) 塩化鉄 (III) 試液による呈色及び沈殿

(2) アルブミン試液とゼラチン試液の添加又はアルブミン試液とデンプン試液の添加による沈殿生成

(2) 定量法

硫酸アルミニウムカリウム水和物

日局「硫酸アルミニウムカリウム水和物」の定量法による。

滴定法 (指示薬: ジチゾン試液)

タンニン酸

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状:

◆ジオン注無痛化剤付

本品 1 バイアルには, 希釈液 1 バイアルが添付されている。

本品は, 添付希釈液 (無痛化剤としてリドカインを含む) で希釈し, 硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製して使用する。

ジオン注無痛化剤付 (1 バイアル※10mL 中)

剤形の区別		添付希釈液 (無痛化剤としてリドカインを含む) で用時希釈する注射剤 (水溶液)	
規格	有効成分	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物 タンニン酸	400mg(4w/v%) 14mg(0.14w/v%)
性状		微黄色～淡黄色澄明の液でわずかに粘性がある	
pH		2.2～2.9	
みかけの浸透圧比		約 4.8 (1→5, 希釈液には水を用いる) (生理食塩液に対する比)	
粘度		1.2～1.6mPa・s (第 1 法, 25±0.2°C)	
安定な pH 域		1.3～2.9	

※20mL バイアルに充てんされている

希釈液 (1 バイアル 10mL 中)

規格	無痛化剤	日局 リドカイン	43.27mg
性状		無色澄明の液	
pH		5.0～7.0	

調製後の性状 (ジオン注無痛化剤付 1 バイアルに希釈液 10mL を加えて硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製)

外観	無色～淡黄色澄明の液		
pH	約 3		
浸透圧比	約 3 (生理食塩液に対する比)		

◇ジオン注生食液付

本品 1 バイアルには、日本薬局方生理食塩液 1 アンプルが添付されている。

本品は、添付の生理食塩液で希釈し、硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製して使用する。

ジオン注生食液付 (1 バイアル※10mL 中)

剤形の区別		添付の生理食塩液で用時希釈する注射剤 (水溶液)	
規格	有効成分	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物 タンニン酸	400mg(4w/v%) 14mg(0.14w/v%)
性状		微黄色～淡黄色澄明の液でわずかに粘性がある	
pH		2.2～2.9	
みかけの浸透圧比		約 4.8 (1→5, 希釈液には水を用いる) (生理食塩液に対する比)	
粘度		1.2～1.6mPa・s (第 1 法, 25±0.2℃)	
安定な pH 域		1.3～2.9	

※20mL バイアルに充てんされている

調製後の性状 (ジオン注生食液付 1 バイアルに添付の生理食塩液 10mL を加えて硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製)

外観	無色～淡黄色澄明の液
pH	約 3
浸透圧比	約 3 (生理食塩液に対する比)

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等:

前記 (1) 項参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類:

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤:

◆ジオン注無痛化剤付

本品 1 バイアルには、希釈液 1 バイアルが添付されている。

ジオン注無痛化剤付 (1 バイアル※10mL 中)

有効成分	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物 タンニン酸	400mg (4w/v%) 14mg (0.14w/v%)
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 デキストラン 40 グリセリン 亜硫酸水素ナトリウム	150mg 70mg 1000mg 15mg

※20mL バイアルに充てんされている

希釈液（1バイアル 10mL）中

無痛化剤	日局 リドカイン	43.27mg
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物	10.00mg
	塩化ナトリウム	72.00mg
	パラオキシ安息香酸メチル	5.00mg
	パラオキシ安息香酸ブチル	0.50mg
	塩酸	0.022mL
	水酸化ナトリウム	適量

◇ジオン注生食液付

本品 1 バイアルには、日本薬局方生理食塩液 1 アンプルが添付されている。

ジオン注生食液付（1バイアル*10mL 中）

有効成分	日局 硫酸アルミニウムカリウム水和物	400mg (4w/v%)
	タンニン酸	14mg (0.14w/v%)
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	150mg
	デキストラン 40	70mg
	グリセリン	1000mg
	亜硫酸水素ナトリウム	15mg

※20mL バイアルに充てんされている

希釈液：1 アンプル中 日局 生理食塩液 10mL

(2)電解質の濃度:

該当資料なし

(3)熱量

該当資料なし

3.添付溶解液の組成及び容量:

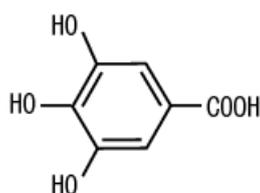
前記 (1) 項参照

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

没食子酸（タンニン酸の加水分解物）



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ◆ジオン注無痛化剤付, ◇ジオン注生食液付

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1		25°C, 60%RH	ガラスバイアル+紙箱	3年1ヵ月	変化なし
加速試験*2		40°C, 暗所	ガラスバイアル	6ヵ月	没食子酸含量の増加が認められたが, 品質上問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験*2	温度	60°C, 暗所	ガラスバイアル	30日	没食子酸含量の増加が認められたが, 品質上問題となる変化は認められなかった。
	光	25°C, D65 ランプ (1,000lx)	ガラスバイアル	120万 lx・h	没食子酸含量が若干増加したが, 品質上問題となる変化は認められなかった。

*1.試験項目：性状（みかけの浸透圧比），粘度，pH，純度試験（没食子酸），不溶性微粒子試験，質量偏差試験，含量（硫酸アルミニウムカリウム水和物，タンニン酸）

*2.試験項目：性状（外観，みかけの浸透圧比），粘度，pH，純度試験（没食子酸），不溶性異物検査，不溶性微粒子試験，含量（硫酸アルミニウムカリウム水和物，タンニン酸），タンニン酸の成分組成比，着色（吸光度）（試験開始時及び6ヵ月目には確認試験，質量偏差試験，無菌試験も実施）

(2) ジオン注無痛化剤付の添付希釈液

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C, 暗所	ガラスバイアル	6ヵ月	品質上問題となる変化は認められなかった。

試験項目：性状（外観，pH），確認試験，純度試験，実容量，不溶性異物検査，不溶性微粒子試験，無菌試験，含量，抗菌性保存剤含量

(3) ジオン注生食液付に添付された生理食塩液は日本薬局方品であり，安定性試験は実施していない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

販売名	ジオン注無痛化剤付	ジオン注生食液付
調製法	<p>添付希釈液（無痛化剤としてリドカインを含む）で希釈し、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製して使用する。</p> <p>ジオン注無痛化剤付のバイアルキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。次いで、添付の希釈液 10mL を注射筒に採り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、バイアルを軽く振盪し、均一に混和していることを確認した上で使用すること。（「XⅢ. 備考」の「薬液の調製方法」の項参照）</p>	<p>添付の生理食塩液で希釈し、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製して使用する。</p> <p>ジオン注生食液付のバイアルキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。次いで、添付の希釈液 10mL を注射筒に採り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、バイアルを軽く振盪し、均一に混和していることを確認した上で使用すること。</p> <p>（「XⅢ. 備考」の「薬液の調製方法」の項参照）</p>

(2) 溶解後の安定性

ジオン注と添付の希釈液を等容量で混合し、室温で24時間後までの安定性を検討した。

希釈液	保存条件	保存形態	保存期間	結果
無痛化剤としてリドカインを含む希釈液 ^{注1)}	25°C, 60%RH, D ₆₅ ランプ (1,000lx)	ガラスバイアル (ゴム栓, 横置き)	24 時間	品質上問題となる変化は認められなかった。
日局生理食塩液 ^{注2)}				品質上問題となる変化は認められなかった。

注1) 「ジオン注無痛化剤付」の添付希釈液

注2) 「ジオン注生食液付」の添付希釈液

試験項目：性状，浸透圧比，粘度，pH，不溶性異物検査，純度試験（TLC法，無痛化剤のみ），不溶性微粒子試験，硫酸アルミニウムカリウム水和物含量，タンニン酸含量，塩酸リドカイン含量（無痛化剤のみ），着色（吸光度）

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジオン注無痛化剤付：10mL 1バイアル

希釈液 10mL 1バイアル添付

ジオン注生食液付：10mL 1バイアル

日局 生理食塩液 10mL 1アンプル添付

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

◆ジオン注無痛化剤付

ジオン注無痛化剤付	無色ガラスバイアル，ゴム栓，キャップ	+紙箱
希釈液	無色ガラスバイアル，ゴム栓，キャップ	

◇ジオン注生食液付

ジオン注生食液付	無色ガラスバイアル，ゴム栓，キャップ	+紙箱
生理食塩液	ガラスアンプル	

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4.効能又は効果
脱出を伴う痔核

2.効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

販売名	用法及び用量
◆ジオン注 無痛化剤付	6. 用法及び用量 本剤の投与に先立ち、局所麻酔により肛門括約筋を弛緩させる。 用時、ジオン注無痛化剤付 1 バイアル (10mL) に添付の希釈液 10mL を加えて 20mL とし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製する。 通常、成人には、1つの主痔核あたり 2%溶液として 9~13mL を分割して粘膜下に投与する。 なお、投与量は患者の病態により適宜増減することとし、1回の治療あたりの総投与量は 2%溶液として 60mL 以内とする。
◇ジオン注 生食液付	6. 用法及び用量 本剤の投与に先立ち、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔により肛門括約筋を弛緩させる。 用時、ジオン注生食液付 1 バイアル (10mL) に添付の生理食塩液 10mL を加えて 20mL とし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製する。 通常、成人には、1つの主痔核あたり 2%溶液として 9~13mL を分割して粘膜下に投与する。 なお、投与量は患者の病態により適宜増減することとし、1回の治療あたりの総投与量は 2%溶液として 60mL 以内とする。

4. 用法及び用量に関連する注意

◆ジオン注無痛化剤付

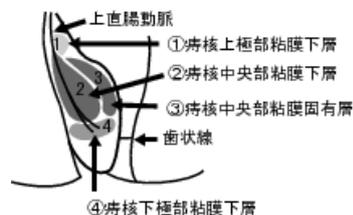
7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与に先立ち、痔核を十分に観察するための前処置として、肛門周囲への局所麻酔を施行し、肛門括約筋を弛緩させること。
- 7.2 本剤は痔核を十分に露出させて観察するための前処置として、局所麻酔の施行を選択する場合に使用すること。前処置として腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を選択する場合には、ジオン注生食液付を使用すること
- 7.3 輸液点滴を行い、静脈路を確保するとともに利尿を図ること。

7.4 本剤は、硫酸アルミニウムカリウム水和物として4%溶液のまま使用せず、用時、添付の希釈液を用いて、必ず2%溶液に調製後、使用すること。

7.5.1 標準的投与量

痔核上極部の粘膜下層：3mL
痔核中央部の粘膜下層：2～4mL
痔核中央部の粘膜固有層：1～2mL
痔核下極部の粘膜下層：3～4mL



7.5.2 投与手技(四段階注射法)

- (1) 痔核上極部の粘膜下層への投与:
痔核上極部の上直腸動脈の拍動部（時として拍動が触れないことがある）に注射針を刺入し、粘膜下層深部に2mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1mLを投与する。
投与後は、粘膜表面がやや白っぽくなる。
 - (2) 痔核中央部の粘膜下層への投与:
主痔核の中央部に注射針を刺入し、粘膜下層深部に痔核体積に1mLを加えた量を標準として投与する。
 - (3) 痔核中央部の粘膜固有層への投与:
「(2) 痔核中央部の粘膜下層への投与」後、針先を少し手元に引いて粘膜固有層へ1～2mLを投与する。投与量が適当であれば粘膜の表面がやや隆起する。
 - (4) 痔核下極部の粘膜下層への投与:
痔核の下極部（歯状線の上0.1～0.2cmの部位）へ注射針を刺入し、粘膜下層深部に2～3mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1mLを投与する。
- 7.6 主痔核の体積が1cm³以下の場合、及び副痔核に投与する場合には、痔核上極部及び痔核下極部への投与は行わないこと。
- 7.7 筋層内には投与しないこと。誤って筋層内に刺入した場合には、針先を一度戻し、改めて刺入してから投与すること。
- 7.8 膀胱刺激症状に十分注意し、前立腺及び膣壁には投与しないように注意すること。[8.4.1、8.4.2 参照]
- 7.9 歯状線より下方への投与や、薬液が歯状線下に浸潤することにより、嵌頓痔核や肛門部疼痛があらわれるおそれがあるので注意すること。[8.4.4 参照]
- 7.10 全ての痔核への投与を行った後、過度の炎症を予防し、効果を十分に得るため、手指で投与部位全体を十分にマッサージし、薬液を分散させること。[8.4.3、8.4.5 参照]

◇ジオン注生食液付

7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与に先立ち、痔核を十分に観察するための前処置として、腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を施行し、肛門括約筋を弛緩させること。
- 7.2 本剤は痔核を十分に露出させて観察するための前処置として、局所麻酔の施行を選択する場合に使用すること。前処置として腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔を選択する場合には、ジオン注生食液付を使用すること

7.3 輸液点滴を行い、静脈路を確保するとともに利尿を図ること。

7.4 本剤は、硫酸アルミニウムカリウム水和物として4%溶液のまま使用せず、用時、添付の希釈液を用いて、必ず2%溶液に調製後、使用すること。

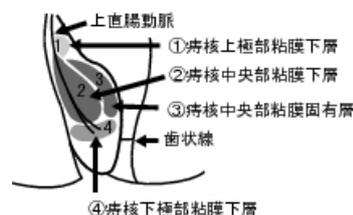
7.5.1 標準的投与量

痔核上極部の粘膜下層：3mL

痔核中央部の粘膜下層：2～4mL

痔核中央部の粘膜固有層：1～2mL

痔核下極部の粘膜下層：3～4mL



7.5.2 投与手技(四段階注射法)

(1) 痔核上極部の粘膜下層への投与:

痔核上極部の上直腸動脈の拍動部（時として拍動が触れないことがある）に注射針を刺入し、粘膜下層深部に2mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1mLを投与する。

投与後は、粘膜表面がやや白っぽくなる。

(2) 痔核中央部の粘膜下層への投与:

主痔核の中央部に注射針を刺入し、粘膜下層深部に痔核体積に1mLを加えた量を標準として投与する。

(3) 痔核中央部の粘膜固有層への投与:

「(2) 痔核中央部の粘膜下層への投与」後、針先を少し手元に引いて粘膜固有層へ1～2mLを投与する。投与量が適当であれば粘膜の表面がやや隆起する。

(4) 痔核下極部の粘膜下層への投与:

痔核の下極部（歯状線の上0.1～0.2cmの部位）へ注射針を刺入し、粘膜下層深部に2～3mLを投与する。その後、針先を手元に引きながら1mLを投与する。

7.6 主痔核の体積が1cm³以下の場合、及び副痔核に投与する場合には、痔核上極部及び痔核下極部への投与は行わないこと。

7.7 筋層内には投与しないこと。誤って筋層内に刺入した場合には、針先を一度戻し、改めて刺入してから投与すること。

7.8 膀胱刺激症状に十分注意し、前立腺及び膣壁には投与しないように注意すること。[8.4.1、8.4.2 参照]

7.9 歯状線より下方への投与や、薬液が歯状線下に浸潤することにより、嵌頓痔核や肛門部疼痛があらわれるおそれがあるので注意すること。[8.4.4 参照]

7.10 全ての痔核への投与を行った後、過度の炎症を予防し、効果を十分に得るため、手指で投与部位全体を十分にマッサージし、薬液を分散させること。[8.4.3、8.4.5 参照]

<解説>

7.1 無痛化剤付：本剤の投与に際しては、痔核を十分に観察するため、局所麻酔剤の肛門周囲への投与により肛門括約筋を弛緩させることが必要なため設定した。

生食液付：本剤の投与に際しては、痔核を十分に観察するため、前処置として腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔により肛門括約筋を弛緩させることが必要なため設定した。

7.2 ジオン注無痛化剤付、ジオン注生食液付は、添付の希釈液が異なった製剤であり、前処置の選択によって使い分ける必要がある。

- 7.3 本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物由来のアルミニウムが血中に移行することから、血中アルミニウムの早期排泄を促すとともに、ショック等の緊急時に備えて血管確保を目的に設定した。
- 7.4 本剤の至適濃度は2%であり、原液を投与した際には、投与局所に壊死や出血等の組織障害と、線維化による高度な硬結が出現する可能性があることから用時、添付の希釈液（無痛化剤付の場合）又は生理食塩液（生食液付の場合）を用いて必ず2%溶液に調製後、使用する旨の注意を記載した。
- 7.5 本剤の有効性及び安全性を確保するためには、適切な量を適切な場所に投与することが必要であるため設定した。なお、誤投与を避けるための標準的な投与量、四段階注射法の具体的な手順を記載した。
- 7.6 小さい痔核の場合、用法及び用量に規定した用量では過量となるため設定した。
- 7.7 誤って本剤を筋層内に投与した場合、直腸筋壊死が発現する可能性があることから、筋層内には投与しない旨記載した。
- 7.8 本剤投与時に注射針が前立腺におよんで尿道を刺激したことが原因と考えられる血尿の報告例があることから設定した。
- 7.9 歯状線より下方では痛覚があるため、液剤が浸潤すると、肛門部疼痛があらわれるおそれがあることから記載した。また、本剤の投与手技によると考えられる「嵌頓（かんとん）痔核」の症例が報告されている。
- 7.10 投与後十分にマッサージをせず痔核の一部に薬液が集中した場合、硬結が発生することがあることから、投与部位全体を十分マッサージし、液剤を分散させる旨記載した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ:

該当しない

(2)臨床薬理効果

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

脱出を伴う内痔核（Goligherの内痔核分類第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度）患者を対象として、前期第Ⅱ相試験（15例）、第Ⅲ相試験（103例）及び高齢者薬物動態試験（6例）での総症例124例において、「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率について検討した結果は以下のとおりである^{1~3)}。

評価項目	局所麻酔剤による調製 ^{※1}		生理食塩液による調製 ^{※2}	合計
	0.5%リドカイン注射液	1%プロカイン塩酸塩注射液		
脱出	93% (50/54)	100% (15/15)	96% (53/55)	95% (118/124)
排便時出血	89% (24/27)	92% (11/12)	100% (30/30)	94% (65/69)
痔核の大きさ ^{※3}	61% (33/54)	93% (14/15)	60% (33/55)	65% (80/124)

※1. 「ジオン注無痛化剤付」の臨床成績である。

「ジオン注無痛化剤付」に添付されている希釈液中の局所麻酔剤としては、前期第Ⅱ相試験ではプロカインを、第Ⅲ相試験ではリドカインを用いた。申請は第Ⅲ相試験と同様にリドカインを無痛化剤とする製剤としてなされ承認された。なお、「ジオン注無痛化剤付」の承認された用法は、「用時、ジオン注無痛化剤付1バイアル（10mL）に添付の希釈液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する」である。

※2. 「ジオン注生食液付」の臨床成績である。

「ジオン注生食液付」の承認された用法は、「用時、ジオン注生食液付1バイアル（10mL）に添付の生理食塩液10mLを加えて20mLとし、硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%溶液に調製する」である。

※3. 「痔核の大きさ」の消失率については、「痔核の大きさ」が投与後に「ほとんどなし」という状態に治癒した症例の割合を算出した。

2) 安全性試験:

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験:

<内痔核患者における臨床試験成績>

表 前期第Ⅱ相試験の概要¹⁾

目的	Goligherの内痔核分類の第Ⅲ、Ⅳ度内痔核（内外痔核を含む）に対する、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
対象	Goligherの内痔核分類の第Ⅲ、Ⅳ度内痔核（内外痔核を含む）患者16例
使用薬剤	1アンプル10mL中に硫酸アルミニウムカリウム水和物400mg（4w/v%）、タンニン酸14mgを含む注射剤
試験方法	オープンラベル試験
投与方法*	1回量として薬剤10～30mLを用時1%プロカイン塩酸塩注射液で2%溶液に調製（2倍希釈）し、四段階注射法により各内痔核へ投与した。投与量は調製液として全量60mLを超えないこととした。
評価項目	<p>(1) 有効性 主要評価項目は「脱出」、「排便時出血」及び「痔核の大きさ」とし、投与3、7、14及び28日後に投与前の重症度と比較し、5段階の症状改善度により評価した。副次的評価項目は「自発痛」、「排便痛」、「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」とし、重症度推移により評価した。また、投与6ヵ月及び1年後に再発の有無を調査した。</p> <p>(2) 安全性 自覚症状・他覚所見、臨床検査値及び投与後合併症を評価項目とした。</p>

結果	<p>(1) 有効性</p> <p>主要評価項目：投与 28 日後の改善率（中等度改善以上）は、「脱出」と「痔核の大きさ」においてそれぞれ 100%（15/15 例），「排便時出血」は 92%（11/12 例）であった。また，投与 3 日後の「脱出」，「排便時出血」，「痔核の大きさ」の改善率は，それぞれ 93%（14/15 例），100%（12/12 例），80%（12/15 例）であった。</p> <p>副次的評価項目：投与 28 日後の改善率（1 段階改善以上）は，「自発痛」，「排便痛」，「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」において，それぞれ 38%（3/8 例），73%（8/11 例），83%（5/6 例），86%（6/7 例）であった。</p> <p>投与後 1 年以内の再発率は 15%（2/13 例）であった。</p>
----	---

※ 「ジオン注無痛化剤付」の投与方法である。

「ジオン注無痛化剤付」に添付されている希釈液中の局所麻酔剤としては，前期第Ⅱ相試験ではプロカインを，第Ⅲ相試験ではリドカインを用いた。申請は第Ⅲ相試験と同様にリドカインを無痛化剤とする製剤としてなされ承認された。なお，「ジオン注無痛化剤付」の承認された用法は，「用時，ジオン注無痛化剤付 1 バイアル（10mL）に添付の希釈液 10mL を加えて 20mL とし，硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2%溶液に調製する」である。

結果	<p>(2) 安全性</p> <p>概括安全度の「安全である」率は 80%（12/15 例）であった。</p> <p>自他覚症状の有害事象は 40%（6/15 例）に発現した。その内訳は，吐き気，血栓形成性痔核，上気道感染，血圧低下，かぜ症候群，血尿・頻尿・多尿が各 1 例であった。</p> <p>臨床検査値異常は 27%（4/15 例）に認められた。その内訳は，CRP 上昇 3 例，APTT 延長 2 例，白血球数増加，アルブミン低下，A/G 比低下，プロトロンビン時間延長，ALT(GPT)上昇，尿糖陽性増悪，尿蛋白陽性化，尿沈渣・赤血球増多，尿潜血陽性化，尿中β_2マイクログロブリン上昇が各 1 例であった。</p> <p>投与後合併症の発現率は，肛門部硬結 100%（15/15 例），排便困難 33%（5/15 例），肛門部疼痛 27%（4/15 例），肛門部出血 27%（4/15 例），排尿困難，肛門部壊死が各 7%（1/15 例）であった。</p> <p>死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが，注射手技の誤りに起因すると考えられる重要な有害事象（血尿・頻尿・多尿）が 1 例に認められた。</p> <p>薬物動態の結果は「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」を参照すること。</p>
----	--

1) 高村寿雄 他：薬理と治療 2004；32（6）：355-365

表 第Ⅲ相試験の概要

目的	脱出を伴う内痔核（Goligher の内痔核分類の第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度）に対する，本剤の有効性及び安全性を検討する。また，本試験と並行して Goligher の内痔核分類の第Ⅲ，Ⅳ度内痔核を対象とした手術療法（結紮切除術）について調査し，本剤の臨床的位置付けを考察する。
対象	本剤投与：脱出を伴う内痔核（Goligher の内痔核分類の第Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度）患者 105 例 手術療法：脱出を伴う内痔核（Goligher の内痔核分類の第Ⅲ，Ⅳ度）患者 88 例
使用薬剤	1 アンプル 10mL 中に硫酸アルミニウムカリウム水和物 400mg（4w/v%），タンニン酸 14mg を含む注射剤
試験方法	オープンラベル試験
投与方法	本剤投与に先立ち麻酔（局所麻酔又は腰椎麻酔もしくは仙骨硬膜外麻酔）を行った。 投与前麻酔が局所麻酔の場合：1 回量として薬剤 10～30mL を用時 0.5% 塩酸リドカイン注射液で 2% 溶液に調製（2 倍希釈）し，四段階注射法により各内痔核へ投与した。 投与前麻酔が腰椎麻酔あるいは仙骨硬膜外麻酔の場合：1 回量として薬剤 10～30mL を用時生理食塩液で 2% 溶液に調製（2 倍希釈）し，四段階注射法により各内痔核へ投与した。 投与量は調製液として全量 60mL を超えないこととした。 また，原則として本剤投与及び手術療法とも投与/手術 3 日後までは入院を必須とした。
評価項目	1. 本剤投与 (1) 有効性 主要評価項目は投与 28 日後の「脱出」の消失率とし，副次的評価項目は投与 28 日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率並びに投与後 1 年間の再発率とした。その他の評価項目は「自発痛」，「排便痛」，「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」の消失率とした。 (2) 安全性 投与 28 日後までの自覚症状・他覚所見，臨床検査値，血圧，脈拍数，体温及び投与後合併症を評価項目とした。 2. 手術療法 (1) 有効性 主要評価項目は手術 28 日後の「脱出」の消失率とし，副次的評価項目は手術 28 日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率並びに手術後 1 年間の再発率とした。その他の評価項目は「自発痛」，「排便痛」，「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」の消失率とした。 (2) 安全性 術後合併症を評価項目とした。

結果	<p>1. 本剤投与</p> <p>(1) 有効性</p> <p>主要評価項目：投与 28 日後の「脱出」の消失率は 94% (97/103 例) であった。</p> <p>副次的評価項目：投与 28 日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率は、それぞれ 94% (51/54 例) , 58% (60/103 例) であった。</p> <p>その他の評価項目：投与 28 日後の「自発痛」, 「排便痛」, 「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」の消失率は、それぞれ 94% (49/52 例) , 89% (56/63 例) , 92% (45/49 例) , 79% (50/63 例) であった。</p> <p>投与後 1 年間の再発率は 13% (12/95 例) であった。</p> <p>(2) 安全性</p> <p>自他覚症状の有害事象は 41% (43/105 例) に発現し、本剤との因果関係「関連なし」を除いた副作用の発現率は 19% (20/105 例) であった。有害事象のうち発現頻度が 3% 以上のものは、発熱 9% (9/105 例) , 嘔気 6% (6/105 例) , 下痢, 血圧低下, 不眠症各 4% (4/105 例) , 食欲不振, 血栓形成性痔核, 頭痛各 3% (3/105 例) であった。</p> <p>発現頻度が 5% 以上の臨床検査値異常は、CRP 上昇 11% (12/105 例) , 尿中 β_2 マイクログロブリン上昇 10% (10/105 例) , リンパ球減少 9% (9/104 例) , 尿糖陽性 8% (8/105 例) , 白血球数変動 (増加 7% (7/104 例) , 減少 1% (1/104 例)) , 好中球増加 7% (7/99 例) , AST(GOT) 上昇, ALT(GPT) 上昇各 5% (5/105 例) であった。</p> <p>投与後合併症の発現率は、肛門部硬結 74% (78/105 例) , 肛門部疼痛 51% (54/105 例) , 腰椎麻酔後頭痛 23% (9/39 例) , 排便困難 19% (20/105 例) , 排尿困難 18% (19/105 例) , 肛門部浮腫 18% (19/105 例) , 皮垂 8% (8/105 例) , 肛門部出血 5% (5/105 例) , 肛門部壊死 1% (1/105 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象として 40°C の発熱が 1 例に、重要な有害事象として嘔気のために途中で投与中止した症例が 1 例認められた。</p> <p>1 年間の再発調査中に 2 例の死亡を認めたが、因果関係は否定された。</p>
----	---

結果	<p>2. 本剤投与と手術療法との比較</p> <p>Goligher の内痔核分類の第Ⅲ, Ⅳ度内痔核患者を対象とした本剤投与及び手術療法の結果を比較した。</p> <p>(1) 有効性</p> <p>主要評価項目：投与 28 日後の「脱出」の消失率は、本剤投与 94% (75/80 例), 手術療法 99% (84/85 例) であった。</p> <p>副次的評価項目：投与 28 日後の「排便時出血」の消失率は、本剤投与 93% (40/43 例), 手術療法 79% (62/78 例), 「痔核の大きさ」の消失率は、本剤投与 54% (43/80 例), 手術療法 95% (78/82 例) であった。</p> <p>その他の評価項目：投与 28 日後の各評価項目の消失率は、本剤投与及び手術療法で次のとおりであった。</p> <p>自発痛：本剤 95% (39/41 例), 手術 72% (58/81 例)</p> <p>排便痛：本剤 88% (43/49 例), 手術 54% (45/84 例)</p> <p>下着の汚れ：本剤 91% (39/43 例), 手術 72% (56/78 例)</p> <p>肛門周囲の腫脹：本剤 82% (42/51 例), 手術 65% (42/65 例)</p> <p>投与/手術後 1 年間の再発率：本剤投与 16% (12/73 例), 手術療法 2% (2/81 例) であった。</p> <p>また、平均入院期間は本剤投与 3.6 日, 手術療法 10.9 日であった。</p> <p>(2) 安全性</p> <p>投与/手術後合併症の発現率は、本剤投与及び手術療法で次のとおりであった。</p>																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">治療方法</th> </tr> <tr> <th>本剤投与</th> <th>手術療法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肛門部硬結</td> <td>76% (62/82)</td> <td>6% (5/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門部疼痛</td> <td>49% (40/82)</td> <td>95% (83/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門部浮腫</td> <td>20% (16/82)</td> <td>51% (44/87)</td> </tr> <tr> <td>排便困難</td> <td>20% (16/82)</td> <td>41% (36/87)</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>18% (15/82)</td> <td>26% (23/87)</td> </tr> <tr> <td>皮垂</td> <td>9% (7/82)</td> <td>33% (29/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門部出血</td> <td>6% (5/82)</td> <td>64% (56/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門部壊死</td> <td>1% (1/82)</td> <td>1% (1/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門部創化膿</td> <td>0% (0/82)</td> <td>2% (2/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門狭窄</td> <td>0% (0/82)</td> <td>5% (4/87)</td> </tr> <tr> <td>肛門閉鎖不全</td> <td>0% (0/82)</td> <td>0% (0/87)</td> </tr> <tr> <td>偽ポリープ</td> <td>0% (0/82)</td> <td>0% (0/87)</td> </tr> <tr> <td>腰椎麻酔後頭痛</td> <td>21% (6/28)</td> <td>16% (11/67)</td> </tr> </tbody> </table>	項目	治療方法		本剤投与	手術療法	肛門部硬結	76% (62/82)	6% (5/87)	肛門部疼痛	49% (40/82)	95% (83/87)	肛門部浮腫	20% (16/82)	51% (44/87)	排便困難	20% (16/82)	41% (36/87)	排尿困難	18% (15/82)	26% (23/87)	皮垂	9% (7/82)	33% (29/87)	肛門部出血	6% (5/82)	64% (56/87)	肛門部壊死	1% (1/82)	1% (1/87)	肛門部創化膿	0% (0/82)	2% (2/87)	肛門狭窄	0% (0/82)	5% (4/87)	肛門閉鎖不全	0% (0/82)	0% (0/87)	偽ポリープ	0% (0/82)	0% (0/87)	腰椎麻酔後頭痛	21% (6/28)
項目	治療方法																																											
	本剤投与	手術療法																																										
肛門部硬結	76% (62/82)	6% (5/87)																																										
肛門部疼痛	49% (40/82)	95% (83/87)																																										
肛門部浮腫	20% (16/82)	51% (44/87)																																										
排便困難	20% (16/82)	41% (36/87)																																										
排尿困難	18% (15/82)	26% (23/87)																																										
皮垂	9% (7/82)	33% (29/87)																																										
肛門部出血	6% (5/82)	64% (56/87)																																										
肛門部壊死	1% (1/82)	1% (1/87)																																										
肛門部創化膿	0% (0/82)	2% (2/87)																																										
肛門狭窄	0% (0/82)	5% (4/87)																																										
肛門閉鎖不全	0% (0/82)	0% (0/87)																																										
偽ポリープ	0% (0/82)	0% (0/87)																																										
腰椎麻酔後頭痛	21% (6/28)	16% (11/67)																																										

< 高齢者薬物動態試験成績 >

表 高齢者薬物動態試験の概要²⁾

目的	Goligher の内痔核分類の第Ⅲ, Ⅳ度内痔核を有する高齢者 (65 歳以上) を対象に、本剤の薬物動態, 有効性及び安全性を検討する。
対象	Goligher の内痔核分類の第Ⅲ, Ⅳ度内痔核を有する高齢者 (65 歳以上) 6 例
使用薬剤	1 アンプル 10mL 中に硫酸アルミニウムカリウム水和物 400mg (4w/v%), タンニン酸 14mg を含む注射剤
試験方法	オープンラベル試験

投与方法	本剤投与に先立ち局所麻酔を施行（又は無麻酔）し，用時 0.5%塩酸リドカイン注射液で 2%溶液に調製（2 倍希釈）し，四段階注射法により各内痔核へ投与した。投与量は調製液として全量 60mL を超えないこととした。
評価項目	(1) 有効性 主要評価項目は投与 28 日後の「脱出」の消失率とし，副次的評価項目は投与 28 日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率とした。その他の評価項目は「自発痛」，「排便痛」，「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」とした。 (2) 安全性 投与 28 日後までの自覚症状・他覚所見，臨床検査値，血圧，脈拍数，体温及び投与後合併症を評価項目とした。
結果	(1) 有効性 主要評価項目：投与 28 日後の「脱出」の消失率は 100%（6/6 例）であった。 副次的評価項目：投与 28 日後の「排便時出血」及び「痔核の大きさ」の消失率は，それぞれ 100%（3/3 例），100%（6/6 例）であった。 その他の評価項目：投与 28 日後の「自発痛」，「排便痛」，「下着の汚れ」及び「肛門周囲の腫脹」の消失率は，それぞれ 0%（0/2 例），0%（0/2 例），100%（1/1 例），33%（1/3 例）であった。 (2) 安全性 自他覚症状の有害事象は 17%（1/6 例）に発現し，因果関係を否定できない副作用は認められなかった。有害事象の内訳は，頭痛，頭重感，血圧上昇が各 1 件であった。 臨床検査値異常は好酸球上昇，赤血球数減少，ヘモグロビン減少，トリグリセライド上昇，総ビリルビン上昇，BUN 上昇，CRP 上昇，尿潜血陽性，尿中 β_2 マイクログロブリン上昇が各 1 例であった。 投与後合併症の発現率は，肛門部硬結 83%（5/6 例），肛門部疼痛 33%（2/6 例），排便困難 17%（1/6 例），肛門部出血 17%（1/6 例）であった。 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。 薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

2) 高村寿雄 他：薬理と治療 2004；32（6）：367-377

<高齢者における臨床試験成績>

全ての臨床試験について高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）に症例を分け，有効性を比較検討した。その結果，内痔核の主症状の消失率及び投与後 1 年間の再発率は高齢者と非高齢者でほぼ同程度であった。

評価項目	非高齢者	高齢者		合計
	22～64 歳	65～89 歳	75 歳以上	
脱出の消失率	96%（89/93）	94%（29/31）	100%（6/6）	95%（118/124）
排便時出血の消失率	95%（56/59）	90%（9/10）	100%（2/2）	94%（65/69）
痔核の大きさの消失率*	63%（59/93）	68%（21/31）	83%（5/6）	65%（80/124）
投与後 1 年間の再発率	13%（11/86）	14%（3/22）	17%（1/6）	13%（14/108）

※ 「痔核の大きさ」の消失率については、「痔核の大きさ」が投与後に「ほとんどなし」という状態に治癒した症例の割合を算出した。

(6) 治療的使用:

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験):

① 使用成績調査

使用成績調査における副作用の発現症例率は、10.34% (364/3,519 例) であり、承認時の国内臨床試験の 16.67% (21/126 例) を上回ることにはなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意) 等に関する項目」参照。

安全性解析対象症例から有効性未評価、投与開始 10 例外*、適応外投与症例 214 例を除外した 3,305 例を有効性解析対象症例とした。有効 (内痔核の脱出が消失)、無効 (内痔核の脱出が非消失)、判定不能の 3 段階で判定した結果、有効率は 98.1%

(3,242/3,305 例) であり、承認時の国内臨床試験における有効率 94.2% (97/103 例) を下回ることにはなかった。

* 同一医師が施設に係りなく投与開始後の最初の 10 例を使用成績調査対象症例とした。

② 特定使用成績調査 (再発に関する追跡調査)

使用成績調査にて有効 (内痔核の脱出が消失) と判定された症例のうち、日常診療下における追跡が可能な症例を対象に最大 3 年まで内痔核の再発の有無について調査を実施した。再来院しなかった患者は再発していないと仮定し、2,070 例を再発集計対象症例として再発率を Kaplan-Meier 法により推定した。その結果、本剤の投与 1 年後、2 年後、3 年後の再発率は、それぞれ 4.6%、7.8%、10.1% であった。また、参考までに患者の来院等により「再発」の有無が確認できた症例にて再発率を算出した結果、本剤の投与 1 年後、2 年後、3 年後の再発率は、それぞれ 9.9%、19.3%、28.5% であった。1 年後の再発率は、承認時の国内臨床試験における本剤投与 1 年後の再発率 13% (12/95 例) を上回ることにはなかった。

③ 特定使用成績調査 (「血圧低下」・「徐脈」非発現症例に対する調査)

「血圧低下」・「徐脈」発現に影響を与えると思われる要因を検討することを目的として、ケースコントロールスタディにて調査した。ケース症例として使用成績調査と自発報告により収集した血圧低下・徐脈発現例 22 例を選定し、コントロール症例として、「血圧低下」あるいは「徐脈」非発現症例をレトロスペクティブに本調査単位期間中に当該副作用の発現した施設を含む 8 施設から 70 例を収集した。

層別解析では患者背景、ジオン注投与状況、併用薬剤、併用療法のいずれの要因においてもケース症例とコントロール症例の分布に差はみられず、ロジスティック回帰分析では、痔核切除等の併用療法 (オッズ比: 7.52, 95%信頼区間: 1.30~43.35) がリスク因子として選定された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要:

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェノール，ポリドカノール，オレイン酸モノエタノールアミン

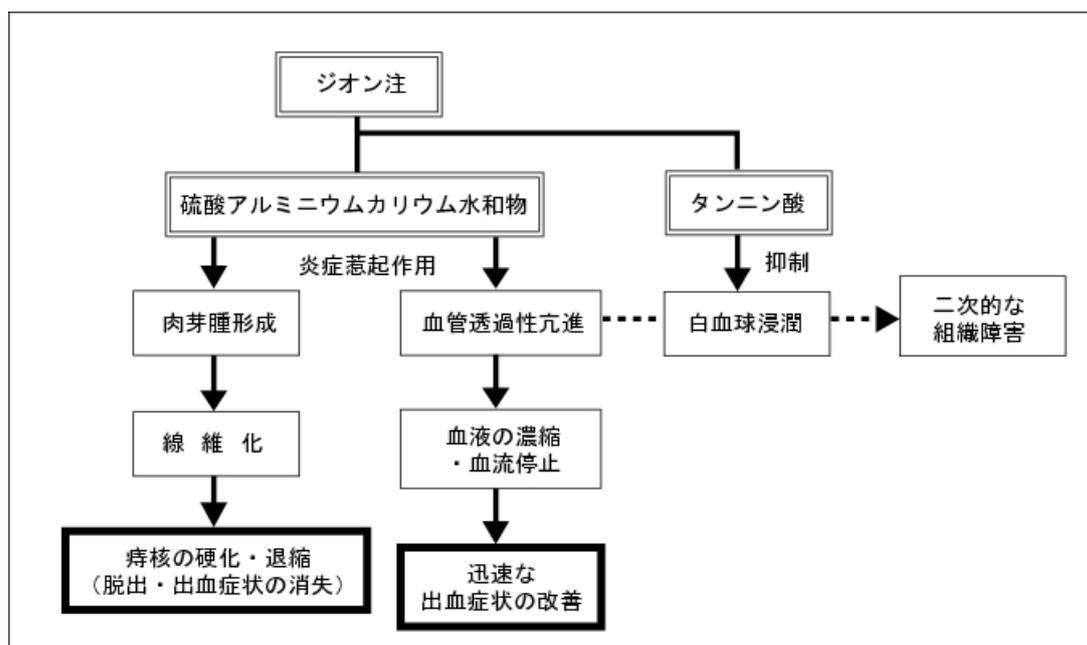
注意：関連のある化合物の効能・効果は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

本剤を痔核に投与すると、投与局所に壊死を伴う急性炎症が惹起され、その後、組織修復過程である肉芽形成及び線維化を経て、痔核は硬化退縮する。また、急性炎症により投与局所では血管透過性が亢進し、局所血液が濃縮され、血液は停滞・停止する。この血流減少作用により、痔核の出血症状が早期に改善される。

本剤の炎症惹起作用及び組織硬化作用は硫酸アルミニウムカリウム水和物による。また、タンニン酸は、硫酸アルミニウムカリウム水和物による急性期の白血球浸潤を抑制し、過度の急性炎症反応を制御することにより組織障害を防ぐ。



本剤の想定される作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 炎症惹起作用（動物でのデータ）⁴⁾

① 血管透過性亢進作用

マウスにエバンス・ブルー溶液 50mg/kg を静脈内投与した直後、被験液 0.025mL/paw を左後肢足蹠に皮下投与し、投与 5 分後に後肢を切断し色素漏出量を測定した。その結果、生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）及び硫酸アルミニウムカリウム水和物 20mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は、生理食塩液に比べて血管透過性を有意に亢進した。一方、タンニン酸 0.75mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は有意な作用を示さなかった。

② 白血球浸潤促進作用

ラットの肩胛骨部位の皮下に被験液 0.5mL を含む滅菌スポンジを挿入し、3 日後にスポンジの滲出液中の白血球（全白血球，好中球，マクロファージ）数を測定した。その結果，生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）及び硫酸アルミニウムカリウム水和物 20mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は，生理食塩液に比べて有意な白血球浸潤促進作用を示した。一方，タンニン酸 0.75mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は有意な作用を示さなかった。

③ 肉芽形成作用

ラットの背部皮下にエアーパーチを作製し，2 日後に被験液 2mL を同部位に投与し，投与 14 日後にパーチ部位に増殖した肉芽組織の重量を測定した。その結果，生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）及び硫酸アルミニウムカリウム水和物 20mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は，生理食塩液に比べて有意な肉芽形成作用を示した。一方，タンニン酸 0.75mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）では肉眼的に肉芽組織の形成は認められなかった。

2) 肉芽形成及び線維化による組織硬化・縮小（動物でのデータ）⁴⁾

ラットの背部皮下にエアーパーチを作製し，2 日後に生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）2mL を同部位に投与した後，投与部位の皮膚を摘出し病理組織検査を行った。その結果，投与 1 日後から壊死を伴う炎症が発現し，投与 7 日後頃からその修復像として類上皮肉芽腫が発現し線維化が認められた。類上皮肉芽腫は投与 14 日後をピークに増大し，線維化のピークは投与 28 日後であった。類上皮肉芽腫は線維化の進行とともに投与 56 日後にかけて縮小した。

3) 血流量減少作用（動物でのデータ）⁵⁾

① 皮膚血流量減少作用

ラット腹部に被験液 0.25mL/kg を皮下投与し，皮膚血流量を測定した結果，生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）及び硫酸アルミニウムカリウム水和物 20mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は，生理食塩液に比べて投与 5 分後から皮膚血流量を有意に減少させた。本剤及び硫酸アルミニウムカリウム水和物は，ほぼ同程度に皮膚血流量を減少させ，その作用は投与 120 分後まで持続した。一方，タンニン酸 0.75mg/mL（本剤 2% 溶液中の濃度）は作用を示さなかった。

② 血管及び末梢循環に対する作用（*ex vivo*）

ラット腸間膜に生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）を表面灌流し，腸間膜細動脈及び細静脈の血管反応，更に腸間膜細動脈，細静脈及び毛細血管の血流停止時間を測定した。また，灌流開始 5 分後，エバンス・ブルー溶液を頸静脈から注入（50mg/kg）し，その 5 分後に腸間膜及び腸管への漏出色素量を測定した。その結果，腸間膜細動脈及び細静脈は軽度に収縮し，いずれの血流も 4~10 分後に停止した。また，本剤により腸間膜組織の血管透過性が対照群（Tyrode 液群）に比し有意に亢進した。

③ 末梢血濃縮作用（*ex vivo*）

ラット腸間膜に生理食塩液で調製した本剤（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算で 2%）を 20 分間表面灌流し，腸間膜小静脈血液についてヘマトクリット値等について測

定した。その結果、本剤は赤血球容積に影響を及ぼさず、ヘマトクリット値及び赤血球数を対照群（Tyrode 液群）に比し有意に増加させた。

4) タンニン酸の炎症抑制作用（動物でのデータ）⁴⁾

① 白血球浸潤に対する作用

ラットの肩胛骨部位の皮下に被験液 0.5mL を含む滅菌スポンジを挿入し、経日的にスポンジの滲出液中の白血球（全白血球，好中球，マクロファージ）数を測定した。その結果、タンニン酸の配合は硫酸アルミニウムカリウム水和物による白血球浸潤促進作用（投与 3 日後）を抑制した。

② 肉芽形成作用

ラットの背部皮下にエアーパーチを作製し、2 日後に被験液 2mL を同部位に投与し、経日的にパーチ部位に増殖した肉芽組織の重量を測定した。その結果、タンニン酸の配合は硫酸アルミニウムカリウム水和物による肉芽形成作用に対し、投与 14 日後で有意に促進したが、投与 7, 21, 35 日後では有意な影響を及ぼさなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間:

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度:

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{1,2)}:

1) アルミニウムの血清中濃度

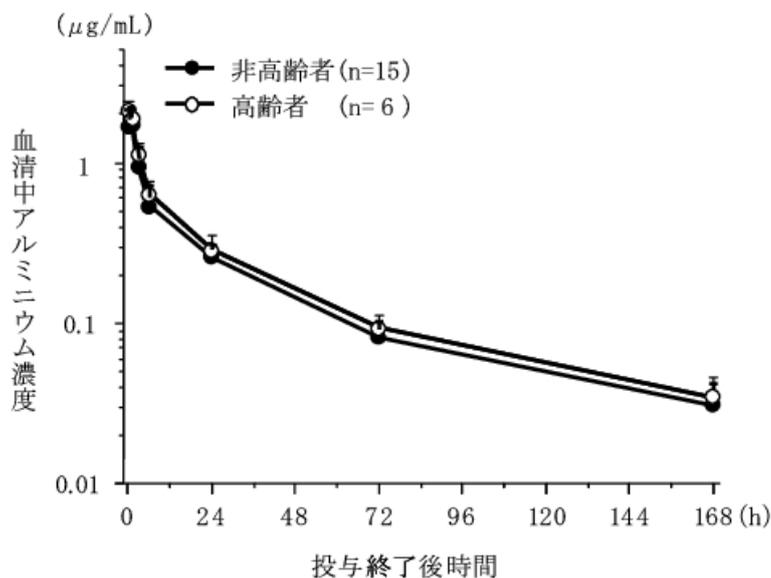
① 非高齢者の内痔核患者

64歳以下の内痔核患者15名に、本剤を1%プロカイン塩酸塩注射液を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%に調製した液27~42mL(硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量8.4~13.7mg/kg)を痔核内投与したとき、血清中アルミニウム濃度は投与終了後0.71時間に C_{max} に達した後、49.7時間の半減期で消失した。

② 高齢者の内痔核患者

69~74歳の内痔核患者6名に、本剤を0.5%リドカイン注射液を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%に調製した液34~41mL(硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量10.4~16.3mg/kg)を痔核内投与したとき、血清中アルミニウム濃度は投与終了後0.25時間に C_{max} に達した後、48.8時間の半減期で消失した。

血清中アルミニウム濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



本剤の2%溶液を内痔核患者に投与した際の血清中アルミニウム濃度推移

[平均値±標準偏差, 非高齢者の投与終了後168時間はn=14]

アルミニウムの薬物動態パラメータ

被験者 ^{a)}	投与液量 ^{b)} (mL)	投与量 ^{c)} (mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2(24-168h)} (h)	AUC _{0-24h} (μ g \cdot h/mL)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot h/mL)
非高齢者 ^{d)}	33.5 (27~42)	10.7 (8.4~13.7)	0.71 \pm 0.37	1.80 \pm 0.51	49.7 \pm 9.9 ^{f)}	13.8 \pm 3.7	30.1 \pm 5.1 ^{f)}
高齢者 ^{e)}	37.8 (34~41)	13.1 (10.4~16.3)	0.25 \pm 0.00	2.09 \pm 0.33	48.8 \pm 5.1	16.0 \pm 2.6	33.7 \pm 5.9

平均値 \pm 標準偏差, () : 最小値~最大値

a. 非高齢者 (n=15) : 平均年齢 49.3 歳 (30~64 歳)

高齢者 (n=6) : 平均年齢 70.0 歳 (69~74 歳)

b. 硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2% に調製した溶液の投与量

c. 硫酸アルミニウムカリウム水和物の量

d. 1% プロカイン塩酸塩注射液を用いて調製

e. 0.5% リドカイン注射液を用いて調製

f. n=14 (1 例において 7 日後の採血を実施しなかった)

2) タンニン酸の血清中濃度

64 歳以下の内痔核患者 15 名に、本剤を 1% プロカイン塩酸塩注射液を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として 2% に調製した液 27~42mL (硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 8.4~13.7mg/kg, タンニン酸として 0.31~0.51mg/kg) を痔核内投与したとき、血清中タンニン酸濃度は投与終了後 0.87 時間に C_{max} に達した。半減期は消失相を十分に追跡できなかったため算出しなかった。

投与前の血清中タンニン酸濃度は、定量限界未満~0.827 μ g/mL と被験者間で変動が大きく、15 例中 3 例では投与前の血清中タンニン酸濃度は、投与終了後 24 時間までのいずれの値よりも高かった。これは食物由来のタンニン酸の影響によるものと考えられた。

(3) 中毒域:

該当資料なし

<参考>

アルミニウムによる脳症発症の危険値: 血清中アルミニウム濃度 0.194~0.700 μ g/mL^{d)}

(4) 食事・併用薬の影響:

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法:

該当資料なし

(2) 吸収速度定数:

該当資料なし

(3) 消失速度定数:

該当資料なし

(4) クリアランス:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

生理食塩液で調製した本剤投与後のアルミニウムの全身クリアランス

- CL (L/h/kg) : 0.334 (雄ラット, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)
0.516 (雌ラット, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)
0.117 (雄イヌ, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)

(5) 分布容積:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

生理食塩液で調製した本剤投与後のアルミニウムの分布容積

- V_Z/F (L/kg) : 5.30 (雄ラット, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)
4.09 (雌ラット, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)
2.52 (雄イヌ, 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg, 皮下投与)

(6) その他:

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析:

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

本剤を痔核内に投与後, アルミニウムは血中に移行し, 血清中濃度が一過性に上昇しその後減少するが, タンニン酸はほとんど血中に移行しないと考えられる。(「1. 血中濃度の推移・測定法」及び「6. 排泄」の項を参照すること)

<参考>動物でのデータ

雌雄ラット及びイヌに生理食塩液で調製した本剤を皮下投与したときの, 血清中アルミニウムの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

また, 雄ラットにタンニン酸の構成成分の一つの ¹⁴C 標識体を 0.75mg/kg 皮下投与したとき, 投与 504 時間後の投与部位には投与した放射能の 95.8%が残存した。

ラット及びイヌに本剤を皮下投与後の血清中アルミニウムの薬物動態パラメータ

動物種	性	t _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μ g·h/mL)	F 値 (%)
ラット	雄	0.5	1.65	α :0.61 β :11	3.41	13.2
	雌	0.17	1.55	α :0.57 β :5.5	2.21	12.8
イヌ	雄	0.9±0.3	1.72±0.136	α :1.9±0.3 β :17±12	10.2±2.8	13.6±3.7

平均値±標準偏差（ラット n=5, イヌ n=4），ラットでは各時点毎に採血致死させているため標準偏差を算出できなかった。

投与量：硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 20mg/kg

F 値：生体内利用率

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

① ラットにおける脳内濃度

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を皮下投与又は静脈内投与したときの大脳、小脳及び脊髄内のアルミニウム濃度は、投与後 0.5～168 時間において非投与群の濃度と同等又は定量限界未満であった。

② イヌにおける脳内濃度

雌雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg/日（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を 4 週間反復静脈内投与し、最終投与翌日及び 4 週間回復時における大脳内アルミニウム濃度を測定し、生理食塩液投与群と比較した。その結果、4 週間反復投与後の大脳内アルミニウム濃度は 0.839 μ g/g 以下であり、生理食塩液投与群の濃度（1.04 μ g/g 以下）とほぼ等しかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠 12 日目又は 18 日目の雌性ラットに生理食塩液で調製した本剤 10mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を静脈内投与し、胎児への移行性を検討した。その結果、妊娠 12 日目に投与したとき、胎児中のアルミニウム濃度は投与 30 分後に非投与群より高い値（胎児 1 匹あたりの移行率：投与量の 0.01%）を示し、投与 4 時間後では過半数が定量限界（0.375 μ g/g）未満に低下した。妊娠 18 日目に投与したとき、胎児中のアルミニウム濃度は投与後 0.5～24 時間まで非投与群と差異はなかった。

(3) 乳汁への移行性:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

哺育中ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg (硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量) を皮下投与したとき、乳汁中アルミニウム濃度は投与後徐々に上昇し、投与 8 時間後に C_{max} ($0.367 \mu\text{g/mL}$) を示し、投与 24 時間後では C_{max} の 29% に低下した。血清中アルミニウム濃度は投与 10 分後に C_{max} ($1.78 \mu\text{g/mL}$) に達した後、半減期 0.97 時間 (α 相) 及び 5.4 時間 (β 相) で速やかに消失し、投与 24 時間後には C_{max} の 0.43% まで低下した。投与後 5 分～24 時間のアルミニウム濃度比 (乳汁/血清) は 0.01～14.15 であり、投与 4 時間後以降の乳汁中アルミニウム濃度は血清中濃度より高値であった。乳汁中アルミニウム濃度の AUC_{0-24h} は血清中濃度の約 1.7 倍であった。

(4) 髄液への移行性:

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性:

血球への分配

ヒト血液に硫酸アルミニウムカリウム水和物 (最終アルミニウム濃度: 1, 5, $20 \mu\text{g/mL}$) を添加し、アルミニウムの濃度比 (血球/血漿) を検討した。その結果、濃度比は添加濃度が 1, 5, $20 \mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 0.03, 0.11, 0.37 であった (*in vitro*)。

<参考>動物でのデータ

① 組織内濃度

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg (硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量) を皮下投与したときの組織内アルミニウム濃度は、投与部位皮膚、膀胱、腎臓、血清、血液、気管及び肺で非投与群と比較して有意に高い値を示した。食道、前立腺、脾臓及び白色脂肪では、非投与群の濃度より有意に高い値を示したが、いずれの濃度も過半数又は全例で定量限界 ($0.375 \mu\text{g/g}$) 未満であった。組織内濃度が有意に高かった組織のうち、白色脂肪では投与 48 時間後に、脾臓では投与 168 時間後に、その他の組織では投与 30 分後あるいは 4 時間後に最高値を示し、 C_{max} は投与部位皮膚 (血清中濃度の約 14.9 倍) が最も高く、次いで膀胱 (血清中濃度の約 5.4 倍)、腎臓 (血清中濃度の約 1.2 倍)、血清 ($1.41 \mu\text{g/mL}$)、血液 ($1.41 \mu\text{g/mL}$) 及び下垂体 (血清中濃度の約 0.7 倍) の順であった。

各組織内濃度は、脾臓、食道及び大腸以外の組織では比較的速やかに消失した。脾臓及び食道のアルミニウム濃度は投与 6 ヶ月後まで非投与群よりやや高値で推移したが、いずれも定量限界未満の水準であった。投与部位皮膚のアルミニウム濃度は投与 30 分後に $21.0 \mu\text{g/g}$ (投与量の 72.3%) を示した後、緩やかに低下し、投与 168 時間後には投与 30 分後の濃度の 41.8% を示し、6 ヶ月後には 3.8% まで低下した。

② 血球への分配

雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg (硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量) を皮下又は静脈内投与したときの投与 8 時間後までのアルミニウム濃度比 (血球/血清) は、皮下投与で 0.07～0.60、静脈内投与で 0.18～0.67 であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路:

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種:

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合:

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率:

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路:

本剤中のアルミニウムは主として腎臓から排泄される。

(2) 排泄率:

1) 非高齢者の内痔核患者における尿中排泄

64歳以下の内痔核患者に、本剤を1%プロカイン塩酸塩注射液を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%に調製した液27~42mL(硫酸アルミニウムカリウム水和物換算8.4~13.7mg/kg)を痔核内投与したとき、投与後96時間までのアルミニウムの尿中排泄率は56.6%であり、そのうち85%は投与後24時間までに排泄された¹⁾。一方、タンニン酸の投与後96時間までの尿中排泄率は8.4%であった。

2) 高齢者の内痔核患者における尿中排泄

69~74歳の内痔核患者に、本剤を0.5%リドカイン注射液を用いて硫酸アルミニウムカリウム水和物として2%に調製した液34~41mL(硫酸アルミニウムカリウム水和物換算10.4~16.3mg/kg)を痔核内投与したとき、投与後96時間までのアルミニウムの尿中排泄率は48.7%であり、そのうち79%は投与後24時間までに排泄された²⁾。一方、タンニン酸の尿中排泄率は測定していない。

アルミニウムの尿中排泄率（投与量に対する％）

被験者 ^{a)}	0～24h	24～48h	48～72h	72～96h	0～96h
非高齢者	50.2±13.3	4.5±1.6 ^{b)}	2.4±0.8 ^{b)}	1.5±0.4	56.6±11.1 ^{b)}
高齢者	36.9±4.6	5.8±1.0 ^{c)}	3.0±0.6	1.8±0.4	48.7±4.8 ^{c)}

平均値±標準偏差

a. 非高齢者（n=15）：平均年齢 49.3 歳（30～64 歳）

高齢者（n=6）：平均年齢 70.0 歳（69～74 歳）

b. n=14（15 例中 1 例に蓄尿不完全がみられた）

c. n=5（6 例中 1 例に蓄尿不完全がみられた）

<参考>動物でのデータ

- ① 雌雄ラットに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を皮下投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に投与したアルミニウムの 72.9%及び 76.1%がそれぞれ排泄され、この時点の投与部位皮膚には投与したアルミニウムの 23.2%及び 23.4%がそれぞれ残存した。
- ② 雄イヌに生理食塩液で調製した本剤 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を皮下投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に投与したアルミニウムの 60.1%が排泄され、この時点の投与部位皮膚には投与したアルミニウムの 4.0%が残存した。
- ③ タンニン酸の構成成分の一つの ¹⁴C 標識体を雄ラットに 0.75mg/kg 皮下投与したとき、投与 504 時間後までの尿中には投与した放射能の 2.8%が、糞中には 0.4%が、呼気中には 0.9%が排泄され、同時点の屍体及び投与部位にはそれぞれ 0.2%及び 95.8%が残存した。一方、同用量で静脈内投与したとき、投与 504 時間後までの尿中には投与した放射能の 17.7%が、糞中には 17.8%が、呼気中には 13.4%が排泄され、同時点の屍体には投与量の 47.7%が残存した。

(3) 排泄速度：

前記 (2) 項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

◆ジオン注無痛化剤付

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 授乳中の女性 [9.6 参照]
- 2.3 透析療法を受けている患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 嵌頓痔核を伴う患者 [症状を悪化させることがある。]
- 2.5 本剤の成分又はリドカイン等のアミド型局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [添付の希釈液はリドカインを含有している。]
- 2.6 次の部位には投与しないこと
直腸下部の粘膜下以外の部位 [壊死等の症状があらわれることがある。]

◇ジオン注生食液付

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 授乳中の女性 [9.6 参照]
- 2.3 透析療法を受けている患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 嵌頓痔核を伴う患者 [症状を悪化させることがある。]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [添付の希釈液はリドカインを含有している。]
- 2.6 次の部位には投与しないこと
直腸下部の粘膜下以外の部位 [壊死等の症状があらわれることがある。]

<解説>

- 2.1 妊娠中の安全性が確認されておらず、また、動物実験(ラット)で胎児へのアルミニウムの移行が認められている。
- 2.2 動物実験(ラット)において乳汁中へのアルミニウムの移行が認められている。
- 2.3 本剤の臨床試験において使用経験がなく、通常透析においてはアルミニウムが除去されにくく、排泄が極端に遅延するおそれがある。
- 2.4 嵌頓(かんとん)痔核は急性の炎症を起こしている病態で、炎症惹起作用を有する本剤の投与により更に症状を悪化させると考えられる。
- 2.5 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- 2.6 本剤は内痔核硬化療法剤であり、不適切な部位に投与した場合、本剤の組織障害性により壊死等があらわれる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4 用法及び用量に関連する注意」の項目を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

◆ジオン注無痛化剤付

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤の投与は、痔疾治療に精通し、本剤を用いた手技を理解した医師が四段階注射法を遵守して行うこと。
- 8.2** 本剤は組織傷害性があることから、適切な場所に適量投与されなかった場合や原液を投与した場合、直腸筋層壊死、直腸狭窄等が発生する可能性があるため十分に注意すること。
- 8.3** 本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、血圧及び心拍数を観察し、直ちに適切な救急処置のとれる準備をしておくとともに、予め静脈路の確保を行うこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.4** 本剤の投与手技上、以下の事象が発生する可能性があるため十分に注意すること。〔7.5 参照〕
- 8.4.1** 前立腺炎、副睾丸炎、睾丸炎、血精液症:男性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、前立腺・精囊とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、導尿、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。〔7.8 参照〕
- 8.4.2** 直腸腔瘻:女性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、腔とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.8、11.1.5 参照〕
- 8.4.3** 痔核壊死:痔核中央部への投与において、投与部位が浅い場合、又は投与量が多く投与部位を十分にマッサージせず薬液が均一に分散しなかった場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。痔核全体が壊死した場合、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.10 参照〕
- 8.4.4** 嵌頓痔核、肛門部疼痛:歯状線及び肛門管皮下に投与した場合、又は肛門管皮下に薬液が浸潤した場合に発生する。このような場合には、坐浴や消炎鎮痛剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、嵌頓痔核が回復しない場合には手術等の適切な処置を行うこと。〔7.9 参照〕
- 8.4.5** 硬結:投与量の過多、又は投与後に十分にマッサージせず痔核の一部に薬液が集中した場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜固有層への投与量が多く、粘膜下層への投与量が少なかった場合にも発生する。通常は自然に吸収され、肛門機能に影響を残さないが、硬結が著しく排便障害等が認められる場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.10 参照〕
- 8.4.6** 直腸筋層壊死:針先が直腸の筋層まで達し、投与量が多い場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、消炎鎮痛剤及び抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.4.7** 直腸狭窄:多くは痔核上極部の粘膜下層への投与量過多の場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜下層への投与の際、痔核上極部の粘膜下層に薬液が誤って注入された場合にも投与量過多となり発生する。このような場合には、観察を十分に行い、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。〔11.1.4 参照〕
- 8.5** 本剤投与後、少なくとも前処置の麻酔の影響がなくなるまで、医師の監督下で患者の全身状態の観察を十分に行うこと。

- 8.6 本剤投与2週間後までに一過性の発熱があらわれることがあるので、このような場合には、観察を十分に行い、解熱鎮痛剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤による治療後に重篤な直腸潰瘍や直腸狭窄等が発生する可能性があるため、治療後は定期的に経過観察を行うこと。また、投与に際しては、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するように注意を与えること。〔11.1.3、11.1.4 参照〕
- 8.8 添付の希釈液は、塩酸リドカインとして0.5%含有する。リドカインはショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には、直ちに救急処置のとれるように、常時準備しておくこと。
- 8.9 塩酸リドカインの基準最高用量は、通常、成人1回200mg（0.5%の場合、40mL）であることに注意すること。

◇ジオン注生食液付

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、痔疾治療に精通し、本剤を用いた手技を理解した医師が四段階注射法を遵守して行うこと。
- 8.2 本剤は組織傷害性があることから、適切な場所に適量投与されなかった場合や原液を投与した場合、直腸筋層壊死、直腸狭窄等が発生する可能性があるため十分に注意すること。
- 8.3 本剤の投与中あるいは投与後に過度の血圧低下、徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、常時、血圧及び心拍数を観察し、直ちに適切な救急処置のとれる準備をしておくとともに、予め静脈路の確保を行うこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.4 本剤の投与手技上、以下の事象が発生する可能性があるため十分に注意すること。〔7.5 参照〕
 - 8.4.1 前立腺炎、副睪丸炎、睪丸炎、血精液症:男性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、前立腺・精囊とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、導尿、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。〔7.8 参照〕
 - 8.4.2 直腸腔瘻:女性の前側の痔核に注射する際、直腸壁全層を注射針が穿通し、腔とその近傍に刺入・注射した場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.8、11.1.5 参照〕
 - 8.4.3 痔核壊死:痔核中央部への投与において、投与部位が浅い場合、又は投与量が多く投与部位を十分にマッサージせず薬液が均一に分散しなかった場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。痔核全体が壊死した場合、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.10 参照〕
 - 8.4.4 嵌頓痔核、肛門部疼痛:歯状線及び肛門管皮下に投与した場合、又は肛門管皮下に薬液が浸潤した場合に発生する。このような場合には、坐浴や消炎鎮痛剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、嵌頓痔核が回復しない場合には手術等の適切な処置を行うこと。〔7.9 参照〕
 - 8.4.5 硬結:投与量の過多、又は投与後に十分にマッサージせず痔核の一部に薬液が集中した場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜固有層への投与量が多く、粘膜下層への投与量が少なかった場合にも発生する。通常は自然に吸収され、肛門機能に影響を残さないが、硬結が著しく排便障害等が認められる場合には、観察を十分に行い、手術等の適切な処置を行うこと。〔7.10 参照〕

- 8.4.6** 直腸筋層壊死:針先が直腸の筋層まで達し、投与量が多い場合に発生する。このような場合には、観察を十分に行い、消炎鎮痛剤及び抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.4.7** 直腸狭窄:多くは痔核上極部の粘膜下層への投与量過多の場合に発生する。なお、痔核中央部の粘膜下層への投与の際、痔核上極部の粘膜下層に薬液が誤って注入された場合にも投与量過多となり発生する。このような場合には、観察を十分に行い、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。 [11.1.4 参照]
- 8.5** 本剤投与後、少なくとも前処置の麻酔の影響がなくなるまで、医師の監督下で患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
- 8.6** 本剤投与 2 週間後までに一過性の発熱があらわれることがあるので、このような場合には、観察を十分に行い、解熱鎮痛剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 8.7** 本剤による治療後に重篤な直腸潰瘍や直腸狭窄等が発生する可能性があるため、治療後は定期的に経過観察を行うこと。また、投与に際しては、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するように注意を与えること。 [11.1.3、11.1.4 参照]

<解説>

8.1 本剤は特殊な投与手技であるため、本剤投与時の副作用の発現を最小限にするためには、手技を十分に理解し、四段階注射法を遵守して投与することが重要である。

本剤使用時の安全性確保のため、本剤の使用は痔疾治療に精通している医師に限定しています。四段階注射法講習会により本剤の投与手技を十分ご理解いただいた上で、製品を提供いたしますのでご理解をお願いします。

- 8.2 本剤は組織傷害性があり、誤った投与により直腸筋壊死、直腸狭窄等が発現する可能性がある。
- 8.3 本剤投与との関連性が否定できない「血圧低下、徐脈」の症例が報告されている。このような症状があらわれた場合には適切な処置が重要であることから、直ちに救急処置のとれる準備をしておくこと。また、輸液点滴を行い、緊急時に備えて静脈路を確保すること。
- 8.4 本剤の投与手技は複雑であり、投与手技に起因する有害事象発現の可能性は否定できないことから、その場合の処置方法を含めた注意である。
(*ブジー：臓器の狭窄を広げるためにそれより少し太い器具を通して拡張すること。)
- 8.5 本剤投与に際しては、前処置として麻酔を施すため、投与後の観察を十分に行う必要がある。
- 8.6 本剤投与 10 日前後に、一過性の発熱の発現症例が報告されている。
- 8.7 本剤投与との関連性が否定できない重篤な「直腸潰瘍」「直腸狭窄」の症例が報告されている。これらの副作用の重篤化を防ぐためには、早期発見、早期治療が重要であり、そのためには治療後に定期的な経過観察を行う必要がある。また、患者自身が副作用を自覚して早期発見するために、患者に対して本剤の副作用等について十分な説明を行い、出血、肛門痛等の異常が認められた場合には患者から主治医に連絡するように注意を与えること。
- 8.8 無痛化剤付：希釈液にリドカインが含まれており、リドカインの副作用としてショックあるいは中毒症状が報告されている。
- 8.9 無痛化剤付：希釈液にリドカインが含まれることによる注意である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

◆ジオン注無痛化剤付

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 全身状態が不良の患者

希釈液にリドカインが含まれており、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。

9.1.2 心刺激伝導障害のある患者

希釈液に含まれるリドカインが症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 前立腺等の骨盤内癌に放射線治療歴のある患者

放射線治療歴及び放射線直腸炎による直腸粘膜障害の程度を確認し、投与の必要性を検討すること。前立腺等の骨盤内癌への放射線治療により、放射線直腸炎や強い線維化を生じている可能性があり、本剤の投与により、難治性潰瘍や重篤な直腸狭窄を生じるおそれがある。また、重篤な直腸狭窄を発現し、人工肛門が造設され、排便困難や便失禁のリスクから人工肛門の閉鎖が困難となった症例が報告されている。 [8.4.7、8.7、11.1.3、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析療法を受けている患者

投与しないこと。本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物に由来するアルミニウムは、主に腎臓から排泄されるため、アルミニウムの排泄が極端に遅延するおそれがある。 [2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者(透析療法を受けている患者を除く)

尿量が十分に確保できることを確認してから投与すること。アルミニウムの排泄が遅延するおそれがある。また、重篤な腎機能障害のある患者では、希釈液に含まれるリドカインの中毒症状が発現しやすくなるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

希釈液に含まれるリドカインの中毒症状が発現しやすくなるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児へのアルミニウムの移行が認められている。 [2.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁中へのアルミニウムの移行が認められている。 [2.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

尿量が十分に確保されていることに注意すること。一般に腎機能が低下していることが多い。また、希釈液にリドカインが含まれており、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。

<解説>

9.1.1、9.1.2 希釈液にリドカインが含まれており、塩酸リドカイン製剤の慎重投与の項を参考に設定した。

9.1.3 前立腺癌等の骨盤内癌に放射線治療歴のある患者では、放射線による直腸粘膜への組織障害と本剤の薬理作用で重篤な有害事象が報告されていることから設定した。

9.2 本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物由来のアルミニウムは腎臓より排泄され、一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、尿量が確保できていない場合は、アルミニウムの排泄が遅延するおそれがある。

9.3 上記 9.1.1、9.1.2 項参照

9.5 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットを用いた生殖発生毒性試験において十分な量を投与できず安全性を十分確認できていない。更に、ラットを用いた薬物動態試験の結果、移行性は低いものの胎児へのアルミニウムの移行が認められている。（「IX. 非臨床試験に関する項目」及び「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。）

9.6 ラットを用いた薬物動態試験の結果、アルミニウムの乳汁中への移行が推定され、乳児におけるアルミニウムの経口摂取による安全性は確認できていない。（「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。）

9.7 臨床試験では小児等は対象でなく、使用経験がない。

◇ジオン注生食液付

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺等の骨盤内癌に放射線治療歴のある患者

放射線治療歴及び放射線直腸炎による直腸粘膜障害の程度を確認し、投与の必要性を検討すること。前立腺等の骨盤内癌への放射線治療により、放射線直腸炎や強い線維化を生じている可能性があり、本剤の投与により、難治性潰瘍や重篤な直腸狭窄を生じるおそれがある。また、重篤な直腸狭窄を発現し、人工肛門が造設され、排便困難や便失禁のリスクから人工肛門の閉鎖が困難となった症例が報告されている。 [4.7、8.7、11.1.3、11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析療法を受けている患者

投与しないこと。本剤の有効成分である硫酸アルミニウムカリウム水和物に由来するアルミニウムは、主に腎臓から排泄されるため、アルミニウムの排泄が極端に遅延するおそれがある。 [2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者(透析療法を受けている患者を除く)

尿量が十分に確保できることを確認してから投与すること。アルミニウムの排泄が遅延するおそれがある。また、重篤な腎機能障害のある患者では、希釈液に含まれるリドカインの中毒症状が発現しやすくなるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児へのアルミニウムの移行が認められている。 [2.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁中へのアルミニウムの移行が認められている。

[2.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

尿量が十分に確保されていることに注意すること。一般に腎機能が低下していることが多い。

<解説>

9.1.1 ジオン注無痛化剤付 9.1.3 参照

9.2 ジオン注無痛化剤付参照

9.5 ジオン注無痛化剤付参照

9.6 ジオン注無痛化剤付参照

9.7 ジオン注無痛化剤付参照

9.8 ジオン注無痛化剤付参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由:

該当しない

(2) 併用注意とその理由:

該当しない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状:

11.1 重大な副作用

11.1.1 血圧低下、徐脈（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、顔面浮腫、紅潮等が症状としてあらわれることがあり、アナフィラキシーショックに至った例も報告されている。

11.1.3 直腸潰瘍（頻度不明）

本剤の投与後に出血、肛門痛等を伴った直腸潰瘍があらわれることがあるので、本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、抗生物質・痔疾用坐剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 [8.7、9.1.3*(9.1.1**)参照]

11.1.4 直腸狭窄（頻度不明）

本剤投与後は定期的に観察を行い、このような症状があらわれた場合には、狭窄部の切開やブジー等の適切な処置を行うこと。〔8.4.7、8.7、9.1.3※(9.1.1※※)参照〕

11.1.5 直腸腔瘻（頻度不明）

本剤投与後は定期的に観察を行い、瘻孔が認められた場合には、手術等の適切な処置を行うこと。〔8.4.2 参照〕

※9.1.3 ジオン注無痛化剤付

※※9.1.1 ジオン注生食液付

<解説>

- 11.1.1 本剤投与との関連性が否定できない「血圧低下，徐脈」の症例が報告されている。このような症状があらわれた場合に緊急に対応するため，本剤投与に際しては，常時，血圧及び心拍数を観察する必要がある。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 11.1.2 本剤投与との関連性が否定できない「アナフィラキシー（血圧低下，呼吸困難，顔面浮腫，紅潮等）」の症例が報告されており，アナフィラキシーショックに至った例も報告されている。このような症状が現れた場合に緊急に対応するため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行う。
- 11.1.3 本剤投与との関連性が否定できない「直腸潰瘍」の症例が報告されている。（重要な基本的注意」の項参照）
- 11.1.4 本剤投与との関連性が否定できない「直腸狭窄」の症例が報告されている。（「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項参照）
- 11.1.5 本剤投与との関連性が否定できない「直腸腔瘻」の症例が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用:

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液		リンパ球減少, 好中球増加, 白血球数上昇	好酸球増加, APTT 延長	単球増加, 赤血球数低下, ヘモグロビン減少, プロトロンビン時間延長	
皮膚・粘膜				蕁麻疹	
腎・泌尿器		尿中 β_2 マイクログロブリン上昇	尿酸上昇, 尿糖陽性化, 尿潜血陽性化, 尿中NAG上昇	頻尿, 血尿, 多尿, BUN 上昇・減少, 尿蛋白陽性化, 尿ウロビリノゲン上昇, 血清カリウム上昇, 尿閉 ^{注)}	
循環器			徐脈, 血圧低下		
消化器			下痢, 食欲不振, 嘔気	不快感, 胃潰瘍,	下腹部痛, 嘔吐
肝臓			総ビリルビン上昇, AST 上昇, ALT 上昇, ALP 上昇, γ -GTP 上昇	アルブミン低下, A/G 比低下, トリグリセライド上昇, LDH 上昇	
精神神経系			頭痛		
その他		発熱, CRP 上昇 (12%)	全身倦怠 (感), 血栓形成性痔核	肛門不快感, 頸肩痛, 熱感,	肛門周囲膿瘍, 直腸周囲膿瘍, 直腸炎, 肛門浮腫, 肛門周囲炎, 肛門縁腫脹, 肛門出血

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧:

○ 副作用一覧 (再審査終了時)

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	126	3,519	3,645
副作用等の発現症例数	21	364	385
副作用等の発現件数	39	502	541
副作用等の発現症例率 (%)	16.67	10.34	10.56

器官別大分類	発現症例数(発現率)
副作用名	発現件数 (発現率)

副作用等の種類	発現症例・件数 (%)		
	承認時	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	—	1(0.03)	1(0.03)
肺炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝および栄養障害	3(2.38)	—	3(0.08)
食欲減退	3 (2.38)	—	3 (0.08)
神経系障害	3(2.38)	5(0.14)	8(0.22)
味覚消失	—	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	—	2 (0.06)	2 (0.05)
頭痛	3 (2.38)	2 (0.06)	5 (0.14)
意識消失	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心臓障害	2(1.59)	23(0.65)	25(0.69)
徐脈	2 (1.59)	21 (0.60)	23 (0.63)
頻脈	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血管障害	—	4(0.11)	4(0.11)
低血圧	—	1 (0.03)	1 (0.03)
リンパ浮腫	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ショック	—	2 (0.06)	2 (0.05)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	—	4(0.11)	4(0.11)
呼吸困難	—	1 (0.03)	1 (0.03)
低酸素症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸不全	—	2 (0.06)	2 (0.05)
胃腸障害	8(6.35)	159(4.52)	167(4.58)
腹部不快感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
腹痛	—	5 (0.14)	5 (0.14)
下腹部痛	—	16 (0.45)	16 (0.44)
裂肛	—	2 (0.06)	2 (0.05)
痔瘻	—	1 (0.03)	1 (0.03)
肛門狭窄	—	6 (0.17)	6 (0.16)
肛門潰瘍	—	5 (0.14)	5 (0.14)
肛門直腸潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.03)
虚血性大腸炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
便秘	—	1 (0.03)	1 (0.03)
便意切迫	—	3 (0.09)	3 (0.08)

下痢	2 (1.59)	3 (0.09)	5 (0.14)
便失禁	—	3 (0.09)	3 (0.08)
排便回数増加	—	2 (0.06)	2 (0.05)
胃潰瘍	1 (0.79)	—	1 (0.03)
副作用等の種類	発現症例・件数 (%)		
	承認時	副作用等の種類	合計
胃炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管壊死	—	2 (0.06)	2 (0.05)
痔核	2 (1.59)	12 (0.34)	14 (0.38)
悪心	3 (2.38)	10 (0.28)	13 (0.36)
肛門周囲炎	—	10 (0.28)	10 (0.27)
肛門周囲痛	—	48 (1.36)	48 (1.32)
直腸狭窄	—	1 (0.03)	1 (0.03)
直腸潰瘍	—	16 (0.45)	16 (0.44)
嘔吐	—	5 (0.14)	5 (0.14)
肛門出血	—	14 (0.40)	14 (0.38)
排便障害	—	4 (0.11)	4 (0.11)
排便痛	—	2 (0.06)	2 (0.05)
消化管運動障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
肛門脱	—	2 (0.06)	2 (0.05)
肛門そう痒症	—	2 (0.06)	2 (0.05)
肛門直腸不快感	1 (0.79)	4 (0.11)	5 (0.14)
肝胆道系障害	—	1(0.03)	1(0.03)
肝機能異常	—	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	1(0.79)	4(0.11)	5(0.14)
薬疹	—	1 (0.03)	1 (0.03)
皮下出血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.79)	2 (0.06)	3 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.79)	—	1(0.03)
筋骨格痛	1 (0.79)	—	1 (0.03)
腎および尿路障害	1(0.79)	23(0.65)	24(0.66)
排尿困難	—	17 (0.48)	17 (0.47)
血尿	1 (0.79)	3 (0.09)	4 (0.11)
尿意切迫	—	2 (0.06)	2 (0.05)
頻尿	1 (0.79)	2 (0.06)	3 (0.08)
多尿	1 (0.79)	—	1 (0.03)
尿失禁	—	1 (0.03)	1 (0.03)
尿閉	—	2 (0.06)	2 (0.05)

生殖系および乳房障害	—	8(0.23)	8(0.22)
精巣上体炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血精液症	—	5 (0.14)	5 (0.14)
前立腺炎	—	3 (0.09)	3 (0.08)
副作用等の種類	発現症例・件数 (%)		
	承認時	副作用等の種類	合計
全身障害および投与局所様態	11(8.73)	145(4.12)	156(4.28)
胸部不快感	—	2 (0.06)	2 (0.05)
不快感	1 (0.79)	—	1 (0.03)
異常感	—	3 (0.09)	3 (0.08)
熱感	1 (0.79)	—	1 (0.03)
注射部位びらん	—	2 (0.06)	2 (0.05)
注射部位紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位血腫	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位出血	—	3 (0.09)	3 (0.08)
注射部位硬結	—	21 (0.60)	21 (0.58)
注射部位壊死	—	4 (0.11)	4 (0.11)
注射部位浮腫	—	5 (0.14)	5 (0.14)
注射部位疼痛	—	2 (0.06)	2 (0.05)
注射部位潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.03)
けん怠感	2 (1.59)	—	2 (0.05)
発熱	9 (7.14)	104 (2.96)	113 (3.10)
潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部位腫脹	—	3 (0.09)	3 (0.08)
滲出液	—	3 (0.09)	3 (0.08)
臨床検査	4(3.17)	76(2.16)	80(2.19)
血圧低下	4 (3.17)	74 (2.10)	78 (2.14)
血圧上昇	—	1 (0.03)	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.03)	1 (0.03)
心拍数減少	—	2 (0.06)	2 (0.05)
傷害, 中毒および処置合併症	—	3(0.09)	3(0.08)
縫合断裂	—	1 (0.03)	1 (0.03)
処置後出血	—	1 (0.03)	1 (0.03)
術後尿閉	—	1 (0.03)	1 (0.03)

MedDRA/J version 12.1 により集計した。

○ 臨床検査値異常

国内の臨床試験において認められた主な臨床検査値異常変動は、CRP 上昇 12% (15/126 例) , 尿中 β_2 マイクログロブリン上昇 8% (10/122 例) , リンパ球減少 6% (8/125 例) , 好中球増加 5% (6/120 例) , 白血球数上昇 5% (6/125 例) 等であった (承認時) 。

臨床検査値異常発現頻度 (承認時)

項目		件数/検査例数 (%)
血液学的検査	白血球数上昇	6/125 (5)
	好中球増加	6/120 (5)
	好酸球増加	4/125 (3)
	単球増加	1/125 (1)
	リンパ球減少	8/125 (6)
	赤血球数低下	1/125 (1)
	ヘモグロビン減少	1/125 (1)
	プロトロンビン時間延長	1/126 (1)
	PT (%) 上昇	1/126 (1)
	APTT 延長	2/126 (2)
	アルブミン低下	1/126 (1)
	A/G 比低下	1/126 (1)
	血液生化学検査	トリグリセライド上昇
総ビリルビン上昇		4/126 (3)
AST(GOT)上昇		4/126 (3)
ALT(GPT)上昇		4/126 (3)
LDH 上昇		1/126 (1)
ALP 上昇		2/126 (2)
γ -GTP 上昇		3/126 (2)
尿酸上昇		2/126 (2)
BUN 上昇・減少		2/126 (2)
血清カリウム上昇		1/126 (1)
CRP 上昇		15/126 (12)
尿検査	尿蛋白陽性	1/126 (1)
	尿糖陽性	4/126 (3)
	尿ウロビリノゲン上昇	1/126 (1)
	尿潜血陽性	3/126 (2)
	尿中 NAG※上昇	4/122 (3)
尿中 β_2 マイクログロブリン上昇	10/122 (8)	

※ N-acetyl-glucosaminidase

○ 投与後合併症発現頻度

国内の臨床試験において、本剤の投与により発現することが予想された合併症を「投与後合併症」として集計したところ、126 例中 117 例（93%）に認められた。主な投与後合併症は、肛門部硬結 98 例（78%），肛門部疼痛 60 例（48%），排便困難 26 例（21%）等であった（承認時）。

これら本剤投与後の合併症は「肛門部硬結」を除いて治療後早期に発現し、一過性若しくは短期間で症状は消失している。肛門部硬結については3日後までの発現が多いものの、治療後2週間以上での発現症例もみられている。

投与後合併症発現状況（承認時）

安全性解析対象症例数	126 例
投与後合併症発現症例数	117 例（93%）
投与後合併症の種類	投与後合併症発現例数（%）
肛門部硬結	98（78）
肛門部疼痛	60（48）
排便困難	26（21）
排尿困難	20（16）
肛門部浮腫	19（15）
肛門部出血	10（8）
肛門部壊死	2（2）
皮垂 ^{注1)}	8（7）
腰椎麻酔後頭痛 ^{注2)}	9（23）

注1) 集計の分母：111 例

注2) 集計の分母：腰椎麻酔症例（39 例）のみ

(4) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

本剤投与又は手術療法における投与／術後合併症発現状況（承認時）

投与後合併症の種類	投与後合併症発現例数（%）	
	本剤投与	手術療法
安全性解析対象症例数 ^{注1)}	82 例	87 例
投与後合併症発現症例数	76 例（93%）	86 例（99%）
肛門部疼痛	40（49）	83（95）
排尿困難	15（18）	23（26）
排便困難	16（20）	36（41）
肛門部浮腫	16（20）	44（51）
肛門部硬結	62（76）	5（6）
肛門部創化膿	0	2（2）
肛門部壊死	1（1）	1（1）
肛門部出血	5（6）	56（64）
肛門狭窄	0	4（5）
投与後合併症の種類	投与後合併症発現例数（%）	

肛門閉鎖不全	0	0
皮垂	7 (9)	29 (33)
偽ポリープ	0	0
腰椎麻酔後頭痛 ^{注2)}	6 (21)	11 (16)

注1) 対象：Goligherの内痔核分類の第Ⅲ，Ⅳ度内痔核患者

注2) 集計の分母：腰椎麻酔症例（本剤投与28例，手術療法67例）のみ

使用成績調査における背景因子別の副作用発現頻度

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)
安全性集計対象症例		3,519	364 (10.34)
性別	男	2,312 (65.70)	249 (10.77)
	女	1,207 (34.30)	115 (9.53)
	不明・未記載	0	0
年齢	65歳未満	2,201 (62.55)	242 (11.00)
	65歳以上	1,318 (37.45)	122 (9.26)
	不明・未記載	0	0
入院・外来	入院（入院→外来を含む）	2,648 (75.25)	267 (10.08)
	外来	852 (24.21)	96 (11.27)
	不明・未記載	19 (0.54)	1 (5.26)
罹病期間	1年未満	644 (18.30)	64 (9.94)
	1年以上～3年未満	705 (20.03)	73 (10.35)
	3年以上	1,941 (55.16)	200 (10.30)
	不明・未記載	229 (6.51)	27 (11.79)
投与前麻酔法	局所麻酔	992 (28.19)	105 (10.58)
	仙骨硬膜外麻酔	634 (18.02)	82 (12.93)
	腰椎麻酔	1,538 (43.71)	135 (8.78)
	その他	353 (10.03)	42 (11.90)
	不明・未記載	2 (0.06)	0
使用薬剤	ジオン注無痛化剤付	1,692 (48.08)	177 (10.46)
	ジオン注生食液付	1,805 (51.29)	185 (10.25)
	不明・未記載	22 (0.63)	2 (9.09)
投与量	20mL (1本)	2,289 (65.05)	205 (8.96)
	40mL (2本)	1,175 (33.39)	151 (12.85)
	60mL (3本)	32 (0.91)	5 (15.63)
	その他	3 (0.09)	1 (33.33)
	不明・未記載	20 (0.57)	2 (10.00)

投与時体位	右側臥位	417 (11.85)	38 (9.11)
	ジャックナイフ体位	2,109 (59.93)	216 (10.24)
	碎石位	334 (9.49)	30 (8.98)
	シムスの体位	610 (17.33)	77 (12.62)
	その他の体位	45 (1.28)	2 (4.44)
	不明・未記載	4 (0.11)	1 (25.00)
主痔核の数	3	1,925 (54.70)	234 (12.16)
	2	883 (25.09)	79 (8.95)
	1	568 (16.14)	37 (6.51)
	その他	104 (2.96)	10 (9.62)
	不明・未記載	39 (1.11)	4 (10.26)
体重	40kg未満	73 (2.07)	4 (5.48)
	40kg～60kg未満	1,270 (36.09)	136 (10.71)
	60kg～80kg未満	1,223 (34.75)	124 (10.14)
	80kg～100kg未満	131 (3.72)	12 (9.16)
	100kg以上	7 (0.20)	3 (42.86)
	不明・未記載	815 (23.16)	85 (10.43)
既往歴	無	2,594 (73.71)	243 (9.37)
	有	846 (24.04)	114 (13.48)
	不明・未記載	79 (2.24)	7 (8.86)
併用薬	無	276 (7.84)	16 (5.80)
	有	3,225 (91.65)	347 (10.76)
	不明・未記載	18 (0.51)	1 (5.56)
併用療法	無	2,673 (75.96)	282 (10.55)
	有	837 (23.79)	79 (9.44)
	不明・未記載	9 (0.26)	3 (33.33)
合併症	無	2,231 (63.40)	195 (8.74)
	有	1,208 (34.33)	158 (13.08)
	糖尿病	99 (2.81)	14 (14.14)
	高血圧症	364 (10.34)	49 (13.46)
	高脂血症	133 (3.78)	13 (9.77)
	腎障害	37 (1.05)	3 (8.11)
	肝障害	147 (4.18)	24 (16.33)
	心疾患	111 (3.15)	15 (13.51)
	脳血管疾患	34 (0.97)	6 (17.65)
	不明・未記載	80 (2.27)	11 (13.75)

アレルギー歴	無	3,270 (92.92)	323 (9.88)
	有	165 (4.69)	27 (16.36)
	不明・未記載	84 (2.39)	14 (16.67)
痔核の種類	内痔核	2,762 (78.49)	281 (10.17)
	内外痔核	721 (20.49)	80 (11.10)
	その他	36 (1.02)	3 (8.33)
	不明・未記載	0	0
内痔核の分類	第Ⅱ度	828 (23.53)	79 (9.54)
	第Ⅲ度	2,372 (67.41)	256 (10.79)
	第Ⅳ度	267 (7.59)	24 (8.99)
	不明・未記載	52 (1.48)	5 (9.62)
内痔核の治療歴	無	1,229 (34.92)	109 (8.87)
	有	2,059 (58.51)	221 (10.73)
	不明・未記載	231 (6.56)	34 (14.72)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当しない

<参考>

アルミニウムが体内に過度に蓄積すると脳症、骨症及び貧血等のアルミニウム中毒を発症することが知られている^①。アルミニウムは腎から排泄される^②ことから、輸液点滴を行い利尿を図る。

11. 適用上の注意

◆ジオン注無痛化剤付

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の希釈液は、本剤の希釈以外の用途に使用しないこと。

14.1.2 本剤は添付の希釈液で調製後、速やかに使用すること。

14.1.3 細菌の汚染を避けるため、調製は投与直前に行い、使用後の残液は再使用しないこと。

14.1.4 バイアルの液目盛り線は、薬液調製後の液面のおよその目安として使用すること。

14.1.5 薬液の調製方法:本剤のバイアルのキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。

次いで、添付の希釈液 10mL を注射筒に採り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、バイアルを軽く振盪し、均一に混和していることを確認した上で使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射針刺入時、血液の逆流のないことを確かめること。

14.2.2 粘膜下へ刺入した際の筋層抵抗をつかみやすいよう、細くて弾力のある注射針（長さ 4cm 程度、太さ 25G 程度）を使用することが望ましい。

<解説>

14.1.1 添付の希釈液は本剤専用であることから、他の用途に使用しないこと。

14.1.2 細菌汚染を避けるための注意事項である。

14.1.3 上記 14.1.2 項参照

14.1.4 本剤は添付の希釈液又は生理食塩液を用いて、2%溶液に調製する必要があるため、バイアルに液面の目安を印した。

14.1.5 本剤は希釈液又は生理食塩液を用いて調製することから、調製方法を記載した。

14.2.2 本剤の投与手技は複雑であり、有効性及び安全性を確保するためには、適切な場所に投与することが必要であり、そのための標準的な注射針を記載した。

◇ジオン注生食液付

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は添付の生理食塩液で調製後、速やかに使用すること。

14.1.2 細菌の汚染を避けるため、調製は投与直前に行い、使用後の残液は再使用しないこと。

14.1.3 バイアルの液目盛り線は、薬液調製後の液面のおよその目安として使用すること。

14.1.4 薬液の調製方法:本剤のバイアルのキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭する。

次いで、添付の生理食塩液 10mL を注射筒に採り、ゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入してバイアル内に注入する。注入後、バイアルを軽く振盪し、均一に混和していることを確認した上で使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射針刺入時、血液の逆流のないことを確かめること。

14.2.2 粘膜下へ刺入した際の筋層抵抗をつかみやすいよう、細くて弾力のある注射針（長さ 4cm 程度、太さ 25G 程度）を使用することが望ましい。

<解説>

14.1.1 ジオン注無痛化剤付 14.1.2 参照

14.1.2 上記 14.1.1 項参照

14.1.3 ジオン注無痛化剤付 14.1.4 参照

14.1.4 ジオン注無痛化剤付 14.1.5 参照

14.2.2 ジオン注無痛化剤付参照

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験:

本剤の一般薬理試験の概要は以下のとおりである。

試験項目	動物種	投与経路	用量 ¹⁾ (mg/kg)	試験結果	
一般症状及び行動	ラット	i.v.	6, 20, 60	6mg/kg では影響なし。20 及び 60mg/kg で尾（投与部位）の腫脹，尾の赤色又は黒色変性が，60mg/kg 投与で四肢の腫脹，体温上昇，血尿及び皮膚の赤色化が発現。	
中枢神経系	自発運動量	マウス	i.v.	6, 20, 60	影響なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス	i.v.	6, 20, 60	影響なし。本剤単独の睡眠誘発作用なし。
	ペンテトラゾール誘発痙攣，電撃誘発痙攣	マウス	i.v.	6, 20, 60	影響なし。本剤単独の痙攣誘発作用なし。
	痛覚	マウス	i.v.	6, 20, 60	影響なし
	体温	ラット	i.v.	6, 20, 60	6mg/kg では影響なし。20 及び 60mg/kg で体温上昇。
	ウサギ	i.v.	60	影響なし	
自律神経系・平滑筋	モルモット	<i>in vitro</i>	作用濃度：0.006, 0.02, 0.06%	0.06%濃度でヒスタミン収縮を 12%，塩化バリウム収縮を 37%及びセロトニン収縮を 16%抑制。単独で作用はなし。アセチルコリン収縮には影響なし。	
呼吸・循環器系	イヌ	i.v.	2, 6, 20 (投与速度：10mL/分)	各用量とも 3 例中 1~2 例で血圧低下，30 分以内に回復。血圧低下に伴い，心拍数の軽度増加，呼吸数の増加，大腿動脈血流量の減少。心電図について，6mg/kg で投与中に QT 時間の軽度短縮，QTc に影響なし。6mg/kg の 1 例が投与後約 80 分に死亡 ²⁾ 。	

1) 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量（本剤を生理食塩液で所定の濃度に調製して投与），投与速度：特に記載がないものは 2mL/分（*in vivo* 試験）

2) 死亡は偶発的であると推察された。

試験項目		動物種	投与経路	用量 ¹⁾ (mg/kg)	試験結果
呼吸・循環器系	呼吸運動、血圧、心拍数、大腿動脈血流及び心電図に対する作用	イヌ	i.v.	6, 20, 60 (投与速度：1mL/分)	各用量とも3例中1~2例で血圧低下、30分以内に回復。血圧低下に伴い、心拍数、呼吸数の増加、大腿動脈血流量の減少。心電図について、各用量とも投与中にQT時間の軽度短縮、QTcに影響なし。
		イヌ	i.v.	溶媒製剤：3mL/kg 本剤(2%)：60mg/kg 本剤(4%)：120mg/kg (投与速度：10mL/分)	溶媒製剤（有効成分の硫酸アルミニウムカリウム水和物、タンニン酸を除いたもの）では血圧低下なし、投与中に呼吸数の一過性増加、心電図波形に異常なし。60mg/kgでは投与中より呼吸数の増加、4例中2例で血圧の軽度低下及び大腿動脈血流量の減少、心電図波形に異常なし。120mg/kgでは投与中より2例全例で呼吸数の増加、血圧の顕著な低下、大腿動脈血流量の軽度又はわずかな増加後、減少、心電図波形に異常なし。2例全例が投与後約120及び65分に死亡。
		イヌ	s.c.	20, 60, 200	60mg/kg以上で投与2分後に一過性の心拍数増加及び血圧上昇。200mg/kgで投与2及び10分後に呼吸数の増加、投与2,10及び20分後に大腿動脈血流量の増加、投与2~30分後に心電図のPR時間の短縮。60mg/kgの追加試験では影響なし。
	本剤の血圧低下作用に対する ① ノルエピネフリンの昇圧効果検討 ② 機序検討	イヌ	i.v.	本剤：20mg/kg (投与速度：10mL/分) ノルエピネフリン持続注入： 4mg/L (0.02mL/kg/分)	① 本剤による血圧低下作用に対し、ノルエピネフリンの持続注入により昇圧。 ② 左心室内圧と心収縮力の低下（血圧低下と相関し、ほぼ同様に経時変化）。心拍数及び心拍出量の低下。血漿中ヒスタミン濃度に変化なし。
消化器系	小腸炭末輸送能	ラット	i.v.	6, 20, 60	60mg/kgで27%の抑制。
泌尿器系	尿量及び尿中電解質排泄量	ラット	i.v.	6, 20, 6	60mg/kgで投与後3時間までの尿量増加、20mg/kg以上で投与後6時間までの尿量及び電解質(Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)排泄量の増加。

1) 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量（本剤を生理食塩液で所定の濃度に調製して投与）、投与速度：特に記載がないものは2mL/分（*in vivo*試験）

試験項目 〔試験方法〕		動物種	投与経路	用量 ¹⁾ (mg/kg)	試験結果
血液系	出血時間 〔尾静脈穿刺法〕	マウス	i.v.	6, 20, 60	60mg/kg で出血時間の延長。
	血液凝固 〔PT, APTT〕	ラット	i.v.	6, 20, 60	60mg/kg で血液凝固時間 (PT, APTT) の延長。
	血小板凝集 〔ADP, コラーゲン〕	ラット	i.v.	6, 20, 60	20mg/kg 以上で ADP 及びコラーゲンによる血小板凝集を抑制。
	溶血 〔血漿中ヘモグロビン 量測定〕	ラット	i.v.	6, 20, 60	60mg/kg で溶血性あり。

1) 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量 (本剤を生理食塩液で所定の濃度に調製して投与), 投与速度: 特に記載がないものは 2mL/分 (in vivo 試験)

(3) その他の薬理試験:

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験:

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験の結果は次のとおりであった。

イヌにおいて、硫酸アルミニウムカリウム水和物とタンニン酸を単独で静脈内投与又は皮下投与した結果、本剤の毒性発現は主に硫酸アルミニウムカリウム水和物に起因するものと考えられた。

また、投与部位にみられた変化は本剤の局所刺激性に基づくものと考えられた。

動物種	投与経路	最小致死量 (mg/kg) ¹⁾	毒性徴候
ラット	i.v.	♂♀ 200 (LD ₅₀ : ♂240, ♀204)	四肢の腫脹, 血尿, 呼吸緩徐, 自発運動の減少, 腹臥, 尾部 (投与部位) の暗赤色化・欠落・壊死。死亡例では加えて呼吸麻痺, 後弓反張, 鼻出血。
	s.c.	♂♀ >1,000	投与部位周辺の皮膚の硬結及び痂皮
イヌ	i.v.	♂♀ 100	摂餌量減少 (雌のみ), 流涎, 自発運動の減少, 側臥, 腹臥, 眼瞼反射の消失, 頻呼吸, 浅呼吸, 血性嘔吐, 泡沫物嘔吐, 尿失禁, 筋の硬直, 呼吸緩徐, 死戦期呼吸, 呼吸停止
	s.c.	♂♀ >200	上腕部の腫脹

1) 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量

(2) 反復投与毒性試験:

1) ラットに生理食塩液で調製した本剤 (0.01%) 1.25, 2.50, 5.00mg/kg (硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量) を 4 週間静脈内投与する試験を行ったが、投与部位の局所障害のため予定累積投与量まで投与できず、いずれの投与群においても投与部位の障害に起因し

た変化以外は認められず、休薬後は回復性が認められた。無毒性量は投与部位の障害を除き、5mg/kg 以上と判断された（参考値）。

- 2) イヌに生理食塩液で調製した本剤（2%）2, 6, 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を4週間静脈内投与した結果、無毒性量は投与部位の障害を除き、6mg/kg と判断された。

用量を追加し、12, 16, 20mg/kg（硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量）を4週間静脈内投与した結果、16mg/kg 以上の投与群で眼粘膜及び口粘膜の蒼白化、体重の減少等の毒性症状が認められ、病理組織学的検査では腎臓の尿細管上皮細胞の好塩基性化及び異物肉芽腫が認められた。無毒性量は投与部位の障害を除き、12mg/kg と判断された。

硫酸アルミニウムカリウム水和物単独投与群（2, 6, 20mg/kg, 4週間静脈内投与）の6mg/kg 以上で本剤と同様の腎臓での所見が認められ、本剤による腎臓での変化は硫酸アルミニウムカリウム水和物に起因するものと考えられた。

タンニン酸単独投与群（3, 9, 30mg/kg, 4週間静脈内投与）では、30mg/kg で死亡例や切迫屠殺例がみられ、9mg/kg 以上の投与群で体重、摂餌量の減少、溶血性を示唆する貧血、腎臓、肝臓、脾臓、骨髓、消化管あるいは胸腺の組織障害が認められた。

いずれの薬剤投与群においても、主に腎臓及び肝臓などに認められた変化は休薬により回復傾向が認められた。

なお、反復投与毒性試験では、本剤の局所刺激性により皮下への繰り返し投与が困難であったため、いずれの試験も静脈内投与により実施した。

(3) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

試験の種類	動物種	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg) ¹⁾	結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	雄：交配前4週間～解剖前日 雌：交配前2週間～妊娠7日	i.v. 1.25, 2.50, 5.00	投与部位の局所障害のため、予定した累積投与量まで投与できなかったが、5mg/kg まで親動物の生殖機能及び胚の発生に対して影響なし。
胚・胎児発生に関する試験	ラット	雌：妊娠7～17日	i.v. 1.25, 2.50, 5.00	投与部位の局所障害のため、予定した累積投与量まで投与できなかったが、5mg/kg まで母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対して影響なし。

胎児器官形成期投与試験	ウサギ	雌：妊娠 6～18 日	i.v. 0.125, 0.5, 2, 8	8mg/kg まで母動物の生殖機能及び 胚・胎児発生に対して影響なし。
胎児器官形成期分割投与 試験	ウサギ	雌：妊娠 6～10, 11～14, 15～18 日	i.v. 20	20mg/kg の 4 日間あるいは 5 日間分 割投与で催奇形性は認められず。
出生前及び出生後の発生 並びに母動物の機能に関 する試験	ラット	雌：妊娠 7 日～分娩 後 20 日	i.v. 1.25, 2.50, 5.00	投与部位の局所障害のため、予定し た累積投与量まで投与できなかった が、5mg/kg で母動物に摂餌量の減 少及び体重増加の抑制が、2.5mg/kg 以上で出生児の体重増加抑制が認め られた。1.25mg/kg では影響なし。

1) 硫酸アルミニウムカリウム水和物換算量

(6)局所刺激性試験：

生理食塩液、0.5%塩酸リドカイン注射液又は1%プロカイン塩酸塩注射液で調製した本剤（2%）1mLを、雄ウサギ大腿部筋肉内に単回投与し、投与2日後及び14日後に投与部位の観察を行った。その結果、いずれの投与群においても筋肉障害が認められ、その程度は陽性対照である1.7%酢酸と同程度あるいはより強い局所刺激性を示した。

(7)その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモットの能動全身アナフィラキシー（ASA）反応及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応において、いずれも陰性であり抗原性は認められなかった。

2) 没食子酸の反復投与毒性試験

本剤の保存期間中に、本剤中のタンニン酸の一成分である没食子酸の含量が経時的に増加することから、没食子酸の毒性について検討した。ラットに没食子酸0.4, 0.8（本剤の臨床最高用量中のタンニン酸含量に相当する量）mg/kgを2週間静脈内投与した結果、いずれの投与群においても特記すべき毒性徴候は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分 硫酸アルミニウムカリウム水和物：なし

タンニン酸：劇薬

<参考>

リドカイン（ジオン注無痛化剤付の添付希釈液に含まれる無痛化剤）：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年間（承認内容及び安定性試験結果に基づく）

3. 包装形態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

該当なし

同効薬：

フェノール

7. 国際誕生年月日

2004年7月9日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジオン注無痛化剤付	2004年7月9日	21600AMZ00516	2005年3月18日	2005年3月23日
ジオン注生食液付	2004年7月9日	21600AMZ00517	2005年3月18日	2005年3月23日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2011年9月29日

内容：医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

2004年7月9日～2010年7月8日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ジオン注生食液付	116620003	2559500A2020	620002480
ジオン注無痛化剤付	116621703	2559500A1023	620002481

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 高村寿雄 他：薬理と治療 2004；**32** (6)：355-365
- 2) 高村寿雄 他：薬理と治療 2004；**32** (6)：367-377
- 3) Takano, M. et al.：Int. J.Colorectal Dis. 2006；**21**：44-51
- 4) Ono, T. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2005；**99**：353-363
- 5) Ono, T. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2006；**102**：314-320

2. その他の参考文献

- a) 第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店 2016；C-3024-C-3026
- b) 西岡五夫：薬学雑誌 1983；**103** (2)：125-142
- c) 第十七改正日本薬局方解説書，廣川書店 2016；C-5851-C-5853
- d) 和田 攻 他：軽金属 1986；**36** (5)：314-324
- e) Kenealy, J.C.：J.Parenter.Sci.Tech 1989；**43** (3)：125-126

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

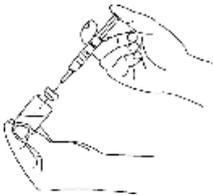
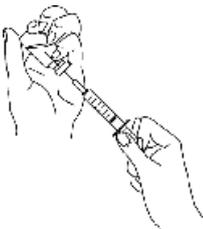
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

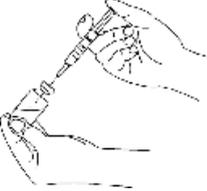
2. その他の関連資料

薬液の調製方法

◆ ジオン注無痛化剤付

ジオン注無痛化剤付バイアル	希釈液（無痛化剤入り）
	
(図 1)	① 添付の希釈液 10mL を注射筒に採る。(図 1)
	
(図 2)	② ジオン注無痛化剤付バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入して①の希釈液 10mL を注入する。(図 2)
	
(図 3)	③ 注入後、ジオン注無痛化剤付バイアルを軽く振盪し、均一に混和する。(図 3)
	
(図 4)	④ ジオン注無痛化剤付バイアルから③で調製した薬液を注射筒に採り、使用する。(図 4)
	

◇ジオン注生食液付

ジオン注生食液付バイアル	生理食塩液
	
(図 1)	① 添付の生理食塩液 10mL を注射筒に採る。(図 1)
	
(図 2)	② ジオン注生食液付バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入して①の生理食塩液 10mL を注入する。(図 2)
	
(図 3)	③ 注入後、ジオン注生食液付バイアルを軽く振盪し、均一に混和する。(図 3)
	
(図 4)	④ ジオン注生食液付バイアルから③で調製した薬液を注射筒に採り、使用する。(図 4)
